

UNIVERZITA KARLOVA

FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ

KATEDRA FARMACEUTICKÉ BOTANIKY



DIPLOMOVÁ PRÁCE

PŘÍRODNÍ LÁTKY VHODNÉ K LÉČBĚ METABOLICKÉHO SYNDROMU

NATURAL COMPOUNDS APPLICABLE FOR THE TREATMENT OF METABOLIC SYNDROME

Vedoucí diplomové práce: PharmDr. Jana Karlíčková, Ph.D.

Vedoucí katedry: doc. Ing. Lucie Cahlíková, Ph.D.

PROHLÁŠENÍ

Prohlašuji, že tato práce je mým původním autorským dílem. Veškerá literatura a další zdroje, z nichž jsem při zpracování čerpala, jsou uvedeny v seznamu použité literatury a v práci řádně citovány. Práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

PODĚKOVÁNÍ

Ráda bych touto cestou poděkovala PharmDr. Janě Karlíčkové, Ph.D. za odborné vedení, poskytnutí cenných rad, trpělivost a za všestrannou pomoc při vypracování této diplomové práce.

OBSAH

1.	ÚVOD	6
2.	CÍL PRÁCE.....	7
3.	TEORETICKÁ ČÁST.....	8
1.1	Metabolický syndrom.....	8
1.1.1	Definice metabolického syndromu	8
1.1.2	Příčiny metabolického syndromu.....	10
1.1.3	Prevalence metabolického syndromu	10
1.1.4	Patofyziologie metabolického syndromu	10
1.1.5	Diagnostika metabolického syndromu.....	12
1.1.6	Terapie metabolického syndromu	12
1.1.6.1	Hypertenze	12
1.1.6.2	Dislipidémie	13
1.1.6.3	Obezita a nadváha	14
1.1.6.4	Hyperglykémie.....	14
1.2	Rostliny ovlivňující metabolický syndrom - zařazení do systému	15
1.3	Přírodní látky ovlivňující metabolický syndrom	17
1.3.1	Extrakty z rostlin	17
	<i>Artemisia iwayomogi</i>	17
	<i>Camellia sinensis, Camellia ptilophylla</i>	17
	<i>Cinnamomum osmophloeum</i>	18
	<i>Codonopsis lanceolata</i>	19
	<i>Crataegus laevigata</i>	20
	<i>Cynara scolymus</i>	20
	<i>Garcinia cambogia</i>	21
	<i>Hibiscus sabdariffa</i>	22
	<i>Hypericum perforatum</i>	22
	<i>Morus alba, Melissa officinalis, Artemisia capillaris</i>	23
	<i>Panax ginseng</i>	24
	<i>Pleurotus sajor-caju</i>	24

	<i>Populus balsamifera</i>	25
	<i>Rosmarinus officinalis</i>	27
	<i>Salvia miltiorrhiza, Gardenia jasminoides</i>	28
	<i>Taraxacum officinale</i>	28
	<i>Tetragonia tetragonoides</i>	29
	<i>Viscum album coloratum</i>	30
	<i>Vitis vinifera, Schisandra chinensis</i>	30
1.3.2	Rostliny používané jako potraviny.....	32
	<i>Allium sativum</i>	32
	<i>Persea americana</i>	32
	<i>Phaseolus vulgaris</i>	33
	<i>Vaccinium myrtillus</i>	34
	<i>Vaccinium vitis-idaea, Ribes nigrum, Rubus idaeus</i> a další.....	35
1.3.3	Obsahové látky ovlivňující metabolický syndrom	37
	Bergamottin.....	37
	Kyselina ferulová a γ -oryzanol.....	37
	Flavonoidy 1.....	38
	Flavonoidy 2.....	39
	Lipidy získané z řasy <i>Undaria pinnatifida</i>	39
	Mangiferin.....	40
	Rhein.....	41
	Silybin.....	42
4.	DISKUSE A ZÁVĚR.....	43
5.	ABSTRAKT	47
6.	ABSTRACT	48
7.	SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK	49
8.	POUŽITÁ LITERATURA.....	54

1. ÚVOD

Ve své diplomové práci se zabývám látkami přírodního původu, které můžou být využity v prevenci a léčbě metabolického syndromu. Zkoumána byla celá řada rostlin. Některé z nich jsou pravidelnou složkou potravy člověka či součástí léčivých čajových směsí, jiné jsou tradičně využívány v čínské medicíně. Izolované obsahové látky a extrakty z rostlin byly testovány na myších modelech, buněčných liniích a v několika případech i na lidských subjektech.

V dnešní době se stále častěji setkáváme s výskytem onemocnění, která souvisí s nezdravým životním stylem a se zvyšující se délkou života. Nadměrný kalorický příjem, sedavý způsob života, stres a kouření úzce souvisí s výskytem obezity, hypertenze a poruchou metabolismu glukosy a lipidů. Tyto rizikové faktory se podílejí na vzniku metabolického syndromu. Metabolický syndrom představuje pro pacienta významné riziko kardiovaskulárních komplikací. Součástí léčby jsou nefarmakologická i farmakologická opatření.^(1,2)

Pro pacienty s vysokým kardiovaskulárním rizikem je indikována farmakoterapie. Bylinná léčba je vhodnou součástí nefarmakologických opatření především v prevenci metabolického syndromu a u méně rizikových pacientů, u kterých došlo změnou životního stylu ke zlepšení zdravotního stavu, a zatím nebyla zahájena farmakologická léčba. Možné je také využít rostlinnou léčbu u pacientů s intolerancí k farmakoterapii. V některých případech lze zvážit využití nutraceutik k podpoře účinku farmakoterapie.⁽³⁾

Rostliny často obsahují velké množství bioaktivních látek s více mechanismy účinku, které se mohou vzájemně potencovat nebo vykazovat synergický účinek. Uvádí se, že za posledních 20 let 61 % nových aktivních substancí pochází z přírodních zdrojů nebo byla jejich příprava inspirována přírodními produkty. Výzkum zaměřený na rostlinné zdroje nám otevírá nové možnosti nejen v léčbě metabolického syndromu a obezity.^(4,5)

2. CÍL PRÁCE

Cílem této diplomové práce bylo rozšířit poznatky o přírodních látkách, které ovlivňují metabolický syndrom nebo jednotlivé rizikové faktory metabolického syndromu.

3. TEORETICKÁ ČÁST

1.1 Metabolický syndrom

Metabolický syndrom můžeme definovat jako soubor rizikových faktorů, které se vzájemně ovlivňují. Zahrnuje inzulínovou rezistenci, hyperglykémii, dislipidémii, hypertenzi, centrální obezitu, nealkoholickou steatohepatitidu, hyperurikémii, albuminurii, vyšší hladinu inhibitoru 1 plazminogenového aktivátoru (PAI-1) a hypomagnezémii. Tento stav je významně prozánětlivý, prokoagulační a proaterogenní. Pro pacienta představuje velké riziko kardiovaskulárních komplikací a také riziko vzniku některých nádorů (např. kolorektálního karcinomu, nádoru ledvin, gynekologických nádorů aj.). Na stále častějším výskytu metabolického syndromu se velkou měrou podílí nevhodný životní styl, stravovací návyky, stres a kouření. Nezanedbatelný vliv má i genetická predispozice. S metabolickým syndromem se stále častěji setkáváme i u dětských pacientů. Je to způsobené nárůstem dětské obezity. Dle MUDr. Marina došlo za poslední 25 let k ztrojnásobení počtu obézních dětí.^(1,2,6,7)

1.1.1 Definice metabolického syndromu

Pro metabolický syndrom se v průběhu let našlo několik označení. Nejstarším pojmem pro metabolický syndrom je termín „hyperplastický syndrom“ z 60. let minulého století. Dnes bychom použili spíše pojem abdominální obezita. V 80. letech Kaplan nazval společný výskyt hypertenze, diabetu, dislipidémie a obezity jako tzv. „smrtící čtveřici nebo smrtící kvarteto“. „Syndrom X“ představil Gerald M. Reaven v roce 1986. Poté se na konci minulého století používal termín „Reavenův syndrom“.

V roce 1988 na kongresu Americké diabetologické společnosti internista a endokrinolog Reaven zařadil pod termín metabolický syndrom (tehdy ještě syndrom X):

- inzulínovou rezistenci (vyjádřenou zejména ve svalech)
- poruchu glukózové tolerance, resp. diabetes
- hyperinzulinismus
- zvýšené lipoproteiny VLDL, resp. malé vyšší triglyceridy

- snížený HDL-cholesterol
- esenciální hypertenzi

Do této původní definice nebyla ještě zahrnuta abdominální obezita. Problematice metabolického syndromu se nadále odborníci intenzivně věnovali. V roce 1999 přijala Světová zdravotnická organizace (WHO) novou definici. Není příliš citována kvůli komplikovanému stanovení inzulinové rezistence. Následně byly navrhovány další definice, které se v podstatě shodovaly na těchto kritériích - přítomnost poruchy glukózového metabolismu, arteriální hypertenze, dyslipidémie a obezity. Nejvíce se v klinické praxi prosadily definice metabolického syndromu podle NCEP ATP III z roku 2001 (National Program Expert Panel and Adult Treatment Panel III) a definice IDF (International Diabetes Federation) z roku 2005. V těchto definicích byla obezita brána jako základní kritérium. Později byla odsouhlasena tzv. „harmonizační“ definice metabolického syndromu podle harmonizační dohody z října 2009 mezi IDF (International Diabetes Federation), AHA (American Heart Association) a IAS (International Atherosclerosis Society). Pět základních kritérií postavili na stejnou úroveň. Obvod pasu definovali pro mnoho etnických skupin z celého světa. Je brán ohled i na možnost farmakologického ovlivnění jednotlivých rizikových faktorů (antihypertenziva, hypolipidemika, antidiabetika). Tato definice je považována za nejpřísnější a je stále využívána.^(6,8)

Metabolický syndrom je charakterizován přítomností minimálně tří z pěti rizikových faktorů:	
abdominální obezita – obvod pasu: (zvolený pro českou populaci)	muži ≥ 102 cm
	ženy ≥ 88 cm
TG $\geq 1,7$ mmol/l nebo hypolipidemická terapie	
HDL cholesterol: nebo hypolipidemická terapie	muži $< 1,0$ mmol/l
	ženy $< 1,3$ mmol/l
TK $\geq 130/ \geq 85$ mm Hg nebo antihypertenzní terapie	
glykémie nalačno $\geq 5,6$ mmol/l nebo porušená glukózová tolerance nebo diabetes mellitus 2. typu nebo léčba antidiabetiky	

(1)

1.1.2 Příčiny metabolického syndromu

Hlavní příčinou vzniku metabolického syndromu je vliv prostředí. Typický je nadměrný kalorický příjem, nedostatek pohybu, stres, alkohol a kouření. Nabízí se hypotéza o tzv. úsporném či šetrném genotypu. Úsporné geny se uplatnily v období nedostatku potravy. Díky nim přežila významná část populace hladomor a světové války. Charakteristický je vysoký podíl ukládání energie z přijaté potravy. V dnešní době blahobytu to má však negativní dopad na lidské zdraví. Zatím ovšem nebyl objeven žádný konkrétní gen pro metabolický syndrom.⁽⁶⁾

1.1.3 Prevalence metabolického syndromu

Ve věkovém rozmezí 18-30 let je prevalence metabolického syndromu 5-7 %. Nejčastějším rizikovým faktorem, který byl detekován u této skupiny, je nízká plazmatická koncentrace HDL-cholesterolu. Velmi častým rizikovým faktorem je také zvýšený krevní tlak a abdominální obezita. V České republice byla zjištěna 32 % prevalence metabolického syndromu u mužů ve věku 24-65 let a u žen 24 %. Prevalence stoupá s věkem.^(6,9)

1.1.4 Patofyziologie metabolického syndromu

Metabolický syndrom je multifaktoriální onemocnění. Jednotlivé rizikové faktory se mohou u konkrétního jedince vyskytnout v různém pořadí. Některé mohou zcela chybět, jiné se více projevit. Jisté je, že složky syndromu na sebe vzájemně navazují. Výskyt jedné z nich zvyšuje pravděpodobnost vzniku dalších. Za prvotní příčinu metabolického syndromu je považována inzulínová rezistence, která je charakterizována sníženou citlivostí tkání k vlastnímu inzulínu. Dochází zde k poruše rovnováhy mezi sympatickým a parasympatickým nervovým systémem, ve prospěch sympatiku.

Fyziologickým mechanismem inzulínu je zvýšit vychytávání glukosy ve svalech a játrech, inhibovat lipolýzu a glukoneogenezi v játrech. Inzulínová rezistence ve viscerální tukové tkáni negativně ovlivňuje účinky inzulínu. Dochází ke zvýšení lipolýzy a uvolňování volných mastných kyselin do krve. Ve svalech se sníží vychytávání glukosy, protože volné mastné kyseliny inhibují aktivaci proteinkinasy. V játrech naopak dochází ke zvýšené aktivaci

proteinkinasy, která podpoří glukoneogenezi a lipogenezi. K zachování euglykémie se stále zvyšují hladiny inzulínu. Dlouhodobý vliv volných mastných kyselin má lipotoxický účinek na beta buňky pankreatu a sekrece inzulínu se snižuje, tím selhává snaha organismu o kompenzaci.

Díky toku volných mastných kyselin dochází v játrech ke zvýšené syntéze triacylglycerolu, sekreci VLDL a produkci apolipoproteinu B, který je součástí LDL. Inzulínová rezistence nepřímo ovlivňuje metabolismus lipidů v játrech – zvyšuje se koncentrace LDL a snižuje koncentrace HDL.

Inzulínová rezistence také přispívá k rozvoji hypertenze. Adipocyty produkují angiotensin II. Inzulín ztrácí svůj vazodilatační účinek a projeví se vazokonstrikce způsobená volnými mastnými kyselinami. Dále dochází k aktivaci sympatiku a zvýšené reabsorpci sodíku v ledvinách.

Metabolický syndrom je spojen s poruchou hemostázy. Jedná se o prokoagulační stav se sníženou fibrinolýzou. Projevuje se zvýšenou hladinou PAI-1 (inhibitoru pro plazminogenový aktivátor) a nižší hladinou tkáňového plazminogenového aktivátoru (t-PA). PAI-1 je u pacientů s metabolickým syndromem produkován tukovými buňkami a endotelem. Porucha hemostázy úzce souvisí se zánětem a dysfunkcí endotelu. Tato kombinace je výrazně aterogenní se sklonem k trombogenezi a snadno dochází k uzávěru cévy. Endotelová dysfunkce je způsobena oxidačním stresem vyvolaným vysokou intracelulární koncentrací glukosy. K aktivaci oxidačního stresu dochází v mitochondriích. Na rozvoji endotelové dysfunkce se může také podílet kolísání glykémie. Způsobuje ji mimo jiné i vysoký krevní tlak a inzulínová rezistence. Endotelová dysfunkce se projevuje vyššími hladinami cirkulujících cytoadhezivních molekul ICAM (mezibuněčná adhezivní molekula), VCAM (cévní buněčná adhezivní molekula) a selektinů E a P, ale i vyšší hladinou von Willebrandova faktoru, fibrinogenu a C-reaktivního proteinu, solubilního trombomodulinu a endotelinu-1.

Viscerální tuková tkáň je také místem syntézy adipokinů – leptinu, adiponektinu, rezistinu, IL-6 (interleukinu 6) a TNF- α (tumor nekrotizujícího faktoru α). Adipokiny regulují příjem potravy, energetický výdej a metabolismu cukrů a tuků. Pro metabolický syndrom jsou typické vysoké hladiny leptinu, IL-6, TNF- α a nízké hladiny adiponektinu. Adiponektin má významné antiaterogenní a protizánětlivé účinky. Je považován za protektivní faktor v rozvoji diabetu, hypertenze a aterosklerózy. IL-6 a TNF- α se podílí na již zmíněném systémovém

zánětu. Vhodným markerem pro detekci zánětu je C-reaktivní protein. Již při nízkých koncentracích je spolehlivým ukazatel rizika aterosklerózy a dalších komplikací.

Metabolický syndrom souvisí i s řadou dalších nemocí. Mezi ně patří deprese, syndrom spánkové apnoe, maligní nádory, dna, jaterní steatóza, psoriáza a syndrom polycystických ovaríí.^(1,2,8,10,11,12,13,14)

1.1.5 Diagnostika metabolického syndromu

Včasná diagnostika pacientů je zásadní v prevenci kardiovaskulárního onemocnění i v prevenci rozvoje diabetu mellitu 2. typu. Klíčovou roli v detekci a intervenci onemocnění hraje nejčastěji praktický lékař. Diagnostika metabolického syndromu není nijak náročná. Je založena na běžném biochemickém vyšetření (glykémie, lipidového profilu), změření krevního tlaku a obvodu pasu.^(1,12)

1.1.6 Terapie metabolického syndromu

Léčbu metabolického syndromu můžeme rozdělit na nefarmakologickou a farmakologickou. Mezi nefarmakologická opatření patří redukce váhy, vyšší fyzická aktivita, psychoterapie, omezení kouření a konzumace alkoholu. Vhodnou dietou pro pacienty s metabolickým syndromem je dieta redukční. Důležité je omezit příjem kuchyňské soli na 5-6 g/den, snížit příjem nasycených mastných kyselin a jednoduchých cukrů. Strava by měla obsahovat dostatek vitaminů, minerálních látek, vlákniny a nenasycených mastných kyselin. Také je vhodné dodržovat pravidelnost v jídlu a dostatečný pitný režim. Farmakologická léčba se zaměřuje na léčbu diabetu, dislipidémie, hypertenze a léčbu nadváhy. Pacientům jsou podávána antihypertenziva, antidiabetika, hypolipidemika a případně antiobezitika.^(1,8)

1.1.6.1 Hypertenze

Arteriální hypertenzi můžeme definovat jako opakované zvýšení krevního tlaku > 140/90 mm Hg naměřené při minimálně dvou různých návštěvách u lékaře. V případě metabolického syndromu považujeme za rizikový faktor, již krevní tlak $\geq 130/85$ mm Hg.

U pacientů s metabolickým syndromem je vysoké kardiovaskulární riziko. Léčba hypertenze musí být zahájena včas a nastavena podle individuálních potřeb pacienta s ohledem na přidružená onemocnění. Pokud nefarmakologická opatření nejsou dostačující, zahajuje se léčba farmakologická. Lékař může využít všech pět základních skupin - ACE inhibitory (inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu), AT1-blokátory (blokátory receptorů pro angiotenzin II), blokátory kalciového kanálu, beta-blokátory a diuretika. Léčivem první volby je ACE-inhibitor, případně AT1-blokátor, dále jsou vhodné blokátory kalciového kanálu do kombinace nebo jako monoterapie. Často se setkáváme s kombinací dvou i více antihypertenziv, protože monoterapie hypertenze bývá úspěšná jen ve 20 %. U diuretik a beta-blokátorů je nutné brát v potaz jejich možný negativní vliv na metabolické parametry.^(1,15)

1.1.6.2 Dislipidémie

Dislipidémie je charakterizována zvýšením triglyceridů ($> 1,7$ mmol/l), snížením HDL-cholesterolu (u mužů $< 1,0$ mmol/l, u žen $< 1,3$ mmol/l) a zvýšením výskytu malých denzních LDL částic. Cílová hodnota LDL-cholesterolu by měla být podle stupně rizika pod 3, pod 2,6, resp. pod 1,8 mmol/l. V poslední době se používá nový parametr non-HDL-cholesterol. Získáme ho odečtením HDL-cholesterolu od celkového cholesterolu. Vhodným ukazatelem je i koncentrace apolipoproteinu B. LDL-cholesterolu má aterogenní charakter i malý nárůst jeho koncentrace signalizuje významné kardiovaskulární riziko. Pro vyhodnocení kardiovaskulárního rizika u pacientů s metabolickým syndromem jsou využívány tabulky SCORE. Pokud pomocí režimových opatření (změna životního stylu) nedosáhneme cílových hodnot lipidového profilu, je indikována hypolipidemická léčba. Před jejím zahájením je doporučováno zopakovat stanovení krevních lipidů. Odstup mezi odběry by měl být 2 týdny až 2 měsíce. Aby se předešlo kontraindikacím hypolipidemické léčby, jsou vyšetřovány i hladiny ALT (alaninaminotransferasy) a CK (kreatinkinasy). Léčba se ve většině případů zahajuje statinem, ke kterému se přidává ezetimib nebo fibrát. Novinkou v hypolipidemické léčbě jsou inhibitory PCSK9 (proproteinkonvertasy subtilisin/kexin 9). Jejich mechanismem účinku je zvýšené vychytávání částic LDL z plasmy, zabráněním degradace receptorů LDL a zvýšením jejich počtu. Zástupci jsou evolocumab a alirocumab.^(1,16,17,18)

1.1.6.3 Obezita a nadváha

Obezitu můžeme definovat jako nadměrné uložení tuku v těle. Důležitým faktorem metabolického syndromu je zvětšení viscerální tukové tkáně. Nejrizikovější je obezita androidní, u které se tělesný tuk kumuluje v dutině břišní. Z tohoto důvodu není pro metabolický syndrom důležitou hodnotou BMI (index tělesné hmotnosti), ale obvod pasu. Za vysoké riziko považujeme hodnoty obvodu pasu - u žen 88 cm a u mužů 102 cm. Redukce tělesné váhy je nezbytná pro snížení zdravotních rizik spojených s obezitou. Cíle v redukci váhy by měly být realistické, individuálně nastavené a dlouhodobě udržitelné. Obezitu je možné ovlivnit redukční dietou, zvýšením pohybové aktivity, kognitivně-behaviorální terapií, farmakoterapií, případně chirurgickou léčbou obezity. Mezi antiobezitika patří orlistat, fentermin a kombinace naltrexon/bupropion. Spektrum antiobezitik by mohlo být rozšířeno o některá antidiabetika, zejména liraglutid a glifloziny.^(1,8,19,20)

1.1.6.4 Hyperglykémie

Hyperglykémie a inzulínová rezistence jsou typickou součástí metabolického syndromu. Inzulínová rezistence hraje důležitou roli v jeho patogenezi. Měřením glykémii nalačno ve venózní plazmě rozlišujeme dvě kategorie – prediabetes a diabetes mellitus. Prediabetes je charakterizován jako hraniční glykémie nalačno, porušená glukózová tolerance či kombinovaná porucha glukózové homeostázy. Hraniční glykémie nalačno odpovídá $\geq 5,6$ mmol/l – $6,9$ mmol/l. Porušená glukózová tolerance je definována glykemií $\geq 7,8$ mmol/l – $11,0$ mmol/l ve 120. minutě provedeného orálního glukózového tolerančního testu. Přítomnost diabetu extrémně zvyšuje kardiovaskulární riziko a také přináší rizika mikrovaskulárních komplikací (diabetická nefropatie, retinopatie a neuropatie). Cílem léčby je redukce inzulínové rezistence, hodnot glykémie a glykovaného hemoglobinu (HbA_{1c}). Důležité je léčbu hyperglykémie zahájit v počátečních fázích onemocnění. U pacientů s prediabetem se nejdříve začíná s režimovými opatřeními (redukční dieta a zvýšení fyzické aktivity). Pokud režimová opatření nestačí, zahajuje se léčba perorálními antidiabetiky. Léčivem první volby je metformin.^(1,8,12)

1.2 Rostliny ovlivňující metabolický syndrom - zařazení do systému

CHROMISTA		
Ochrophyta		
Phaeophyceae		
Laminariales		
	Alariaceae	<i>Undaria pinnatifida</i>

FUNGI		
Basidiomycota		
Agaricomycotina		
Agaricales		
	Pleurotaceae	<i>Pleurotus sajor-caju</i>

PLANTAE		
Magnoliophyta		
Magnoliopsida		
Asterales		
	Asteraceae	<i>Artemisia capillaris</i>
		<i>Artemisia lwayomogi</i>
		<i>Cynara scolymus</i>
		<i>Silybum marianum</i>
		<i>Taraxacum officinale</i>
Campanulales		
	Campanulaceae	<i>Codonopsis lanceolata</i>
Lamiales		
	Lamiaceae	<i>Mellisa officinalis</i>
		<i>Rosmarinus officinalis</i>
		<i>Salvia miltiorrhiza</i>
Gentianales		
	Rubiaceae	<i>Gardenia jasminoides</i>
Caryophyllales		
	Aizoaceae	<i>Tetragonia tetragonoides</i>
Polygonales		
	Polygonaceae	<i>Rheum palmatum</i>
Ericales		
	Ericaceae	<i>Empetrum nigrum</i>
		<i>Vaccinium myrtillus</i>
		<i>Vaccinium vitis-idaea</i>

Malvales		
	Malvaceae	<i>Hibiscus sabdariffa</i>
Salicales		
	Salicaceae	<i>Populus balsamifera</i>
Theales		
	Theaceae	<i>Camellia ptilophylla</i>
		<i>Camellia sinensis</i>
Malpighiales		
	Clusiaceae	<i>Garcinia cambogia</i>
	Hypericaceae	<i>Hypericum perforatum</i>
Illiciales		
	Schisandraceae	<i>Schisandra chinensis</i>
Laurales		
	Lauraceae	<i>Cinnamomum osmophloeum</i>
		<i>Persea americana</i>
Apiales		
	Araliaceae	<i>Panax ginseng</i>
Fabales		
	Fabaceae	<i>Phaseolus vulgaris</i>
Rhamnales		
	Vitaceae	<i>Vitis vinifera</i>
Rosales		
	Grossulariaceae	<i>Ribes nigrum</i>
	Moraceae	<i>Morus alba</i>
	Rosaceae	<i>Crataegus laevigata</i>
		<i>Malus domestica</i>
		<i>Prunus domestica</i>
		<i>Rubus fruticosus</i>
		<i>Rubus idaeus</i>
Santalales		
	Santalaceae	<i>Viscum album</i>
Sapindales		
	Anacardiaceae	<i>Mangifera indica</i>
	Rutaceae	<i>Citrus paradisi</i>
Liliopsida		
Arecales		
	Arecaceae	<i>Euterpe oleracea</i>
Cyperales		
	Poaceae	<i>Oryza sativa</i>
Amaryllidales		
	Amaryllidaceae	<i>Allium sativum</i>

1.3 Přírodní látky ovlivňující metabolický syndrom

1.3.1 Extrakty z rostlin

Extrakt z rostliny *Artemisia iwayomogi* má pozitivní vliv na obezitu vyvolanou stravou s vysokým obsahem tuků díky tlumení exprese genů spojených s lipogenezí

Tato studie se zabývala účinky extraktu z rostliny *Artemisia iwayomogi* (Asteraceae). Test byl proveden na myších, které byly rozděleny do tří skupin po deseti jedincích. První skupina dostávala ND (vyváženou stravu), druhá skupina HFD (stravu s vysokým obsahem lipidů) a třetí skupina byla krmena HFD a navíc jí byl do potravy přidán 0,5% extrakt z *Artemisia iwayomogi* (AIE). Experiment trval jedenáct týdnů. Dle HPLC extrakt z rostliny *Artemisia iwayomogi* obsahoval majoritně skopoletin, skopolin a acetofenon.

AIE významně zabraňoval zvýšení tělesné hmotnosti, viscerálního tuku, plazmatických hladin lipidů a leptinu a také hypertrofii adipocytů. U myší, kterým podávali AIE, docházelo ke snížení exprese lipogenních transkripčních faktorů PPAR- γ (receptorů aktivovaných proliferátory peroxizomů γ) a C/EBP- α (proteinů vázající zesilovač transkripce) a jejich cílových genů CD36 (destičkového glykoproteinu 4), aP2 (adipocytárního proteinu vázající mastné kyseliny) a FAS (transmembránového proteinu typu II z rodiny TNF cytokinů) v epididymální tukové tkáni. AIE efektivně zabraňoval zvyšování plazmatických hladin glukosy a inzulinu. Dále snižoval expresi prozánětlivých cytokinů – TNF- α (tumor nekrotizujícího faktoru α), MCP-1 (monocytárního chemoatraktivního proteinu 1), IL-6 (interleukinu 6), IFN- α (interferonu α) a INF- β (interferonu β) v epididymální tukové tkáni a též redukoval plazmatické hladiny TNF- α and MCP-1. Výsledky naznačují, že by extrakt z rostliny *Artemisia iwayomogi* mohl být využit v prevenci a doplňující léčbě obezity a metabolického syndromu.⁽²¹⁾

Efekt extraktu z *Camellia ptilophylla* na obezitu způsobenou stravou s vysokým obsahem tuků, jaterní steatózu a hyperlipidémii u myší

Cílem této studie bylo srovnat účinky extraktu z čajovníku čínského (*Camellia sinensis*, Theaceae) a extraktu z příbuzné rostliny *Camellia ptilophylla*, čeleď Theaceae. Studie byla

provedena na myších, které byly rozděleny do šesti skupin po deseti jedincích. První skupina dostávala vyváženou stravu (ND), druhá skupina byla krmena potravou s vysokým obsahem tuků (HFD), třetí skupina HFD+2% extrakt z čajovníku čínského, čtvrtá skupina HFD+4% extrakt z čajovníku čínského, pátá skupina HFD+2% extrakt z *Camellia ptilophylla* a šestá skupina HFD+4% extrakt z *Camellia ptilophylla*. Studie trvala 8 týdnů.

Mezi obsahové látky rostliny *Camellia sinensis* patří purinové báze – kofein (1,5-4,5 %), theofylin (0,02-0,04 %), theobromin (asi 0,05 %), dále katechiny – epigallokatechin gallát (EGCG, 5-12 %), epigallokatechin (EGC), epikatechin gallát (ECG), epikatechin (EC), katechin (C), gallokatechin gallát (GCG), také flavonoidy (glykosidy vitexinu, apigeninu, kvercetinu) a silice. *Camellia ptilophylla* na rozdíl od *Camellia sinensis* neobsahuje kofein. Také se tyto rostliny liší obsahem šesti hlavních katechinů. *Camellia ptilophylla* obsahuje katechiny v pořadí GCG > C > EGCG > EGC > ECG > EC, zatímco *Camellia sinensis* v pořadí EGCG > EGC > ECG > EC > C > GCG.

Výsledky této studie prokázaly, že 2% a 4% extrakt z *Camellia ptilophylla* způsobuje na dávce závislé snížení tělesné váhy, hmotnosti viscerálního tuku, hmotnosti jater, celkových jaterních lipidů, jaterních triacylglycerolů a cholesterolu i plazmatických lipidů (TG a TC). Získaná data naznačují, že extrakt z *Camellia ptilophylla* má u myší pozitivní vliv na obezitu způsobenou HFD, dále na hepatomegalii, jaterní steatózu a na zvýšenou hladinu lipidů v plazmě. Tyto účinky jsou srovnatelné s účinky extraktu z *Camellia sinensis*. Výsledky studie poskytují naději na možné terapeutické využití rostliny *Camellia ptilophylla* v léčbě metabolického syndromu u pacientů, pro které kofein není vhodný.⁽²²⁾

Esenciální olej získaný z listů rostliny *Cinnamomum osmophloeum* působí jako inhibitor xanthinoxidasy a snižuje koncentraci kyseliny močové v plazmě u myší s hyperurikémií

V této studii se zabývali účinky rostliny *Cinnamomum osmophloeum* (Lauraceae), která se vyskytuje endemicky pouze na Taiwanu. Porovnávali účinnost esenciálního oleje, ethanolového extraktu a vodného extraktu. Pouze esenciální olej získaný z listů *Cinnamomum osmophloeum* vykazoval signifikantní inhibiční aktivitu xanthinoxidasy. Majoritní obsahovou látkou oleje je cinnamaldehyd (76,16 %), dále je v listech obsažen také cinnamyl acetát (20,61 %). Pokus byl proveden na myších, které rozdělili do čtyř skupin po

deseti jedincích. Aklimatizace myší v laboratorním prostředí trvala jeden týden, následně byl proveden jednorázový test. První skupina byla kontrolní, dalším třem skupinám injekčně aplikovali oxonát draselný v dávce 250 mg/kg, aby zvýšili hladinu kyseliny močové v krvi. Druhá skupina hodinu po aplikaci oxonátu draselného dostala perorálně 150 mg/kg cinnamaldehydu, třetí skupina allopurinol v dávce 10 mg/kg a čtvrtá skupina pouze solný roztok. Po dvou hodinách byly odebrány vzorky krve a provedena analýza. Bylo zjištěno, že po podání 150 mg/kg cinnamaldehydu byla koncentrace kyseliny močové snížena o 84,48 %, v porovnání s kontrolní hyperurikemickou skupinou (čtvrtou skupinou). Výsledky naznačují možné budoucí využití cinnamaldehydu v terapii hyperurikémie.⁽²³⁾

Antiobezitní účinek *Codonopsis lanceolata* u potkanů s obezitou vyvolanou potravou s vysokým obsahem tuků

V této studii se zabývali účinky rostliny *Codonopsis lanceolata* (Campanulaceae) (CL) na obezitu u potkanů a na 3T3-L1 buňky. Také bylo provedeno porovnání účinků rostliny *Codonopsis lanceolata* volně rostoucí v přírodě (wCL) a kultivované *Codonopsis lanceolata* (cCL). Potkani byli krmeni šest týdnů ND nebo HFD, a poté byli rozděleni do jedenácti skupin po deseti jedincích – první skupina dostávala ND, druhá skupina ND+wCL (900 mg/kg), třetí skupina ND+cCL (900 mg/kg), čtvrtá skupina HFD, pátá skupina HFD+sibutramin, šestá skupina HFD+wCL (100 mg/kg), sedmá skupina HFD+wCL (300 mg/kg), osmá skupina HFD+wCL(900 mg/kg), devátá skupina HFD+cCL(100 mg/kg), desátá skupina HFD+cCL (300 mg/kg) a jedenáctá skupina HFD+cCL (900 mg/kg) po dobu dalších šesti týdnů. Dle HPLC extrakt z *Codonopsis lanceolata* volně rostoucí v přírodě obsahoval tyto účinné látky – kodonoposid, spinasterol, cykloartenol a taraxeron.

Při podávání extraktu z CL byl u potkanů s HFD pozorován nižší váhový přírůstek než u potkanů pouze s HFD. Také hmotnost viscerálního tuku byla významně nižší. Došlo k poklesu hladiny triacylglycerolu, celkového cholesterolu a LDL cholesterolu. Mechanismem účinku by mohla být zvýšená exkrece cholesterolu a žlučových kyselin díky výskytu fytosterolu v CL, který má větší afinitu k micelám než cholesterol a tím potlačuje včlenění cholesterolu do micel. Po aplikaci extraktu z wCL buňkám typu 3T3-L1 došlo k inhibici akumulace triacylglycerolů a též byla potlačena diferenciace preadipocytů na adipocyty. Mechanismem

účinku je nejspíše inhibice exprese C/EBP α a PPAR γ . Extrakt z wCL (900 mg/kg) působil nejeфекtivněji, pravděpodobně kvůli rozdílům v obsahu a typu účinných látek mezi wCL a cCL. Výsledky studie naznačují možné využití *Codonopsis lanceolata* v léčbě obezity za předpokladu, že bude zahájen další výzkum.⁽²⁴⁾

Hypotenzní účinky hlohu u diabetiků druhého typu s vlastní medikací

Tato studie se zabývala účinky rostliny *Crataegus laevigata* (Rosaceae). Hlavními účinnými látkami hlohu jsou flavonoidy, rozdělujeme je na flavonové C-glykosidy - vitexin, orientin, acetylvitexin a flavonoly – rutin, hyperosid, kvercetin-3-rhamnogalaktosid. Jedná se o randomizovanou dvojité zaslepenou placebem kontrolovanou studii. Vybráni byli pacienti s diabetem mellitem 2. typu, s hypertenzí a vlastní medikací, např. antidiabetika, nízké dávky inzulínu a antihypertenziva. Převážně to byli muži ve věku 60 let a nekuřáci. 80 pacientů bylo rozděleno do dvou skupin po 40 lidech. První skupině podávali 1200 mg extraktu z hlohu/kg rozdělených do dvou denních dávek. Extrakt byl standardizován na 2,2 % flavonoidů. 1200 mg tohoto extraktu odpovídá 6 g sušených kvetoucích vrcholů hlohu. Druhé skupině podávali placebo. Pacienti užívali jednu tabletu ráno nalačno a druhou před večerí po dobu 16 týdnů. Pacientům byl měřen krevní tlak třikrát po sobě na začátku a na konci studie.

Dle výsledků došlo k signifikantnímu poklesu diastolického krevního tlaku v porovnání s placebem. U systolického krevního tlaku nebyly pozorovány rozdíly mezi první a druhou skupinou. Nebyly zaznamenány žádné interakce mezi podávanými léčivými přípravky a extraktem z hlohu.⁽²⁵⁾

Listy artičoku bohaté na luteolin zmírňují příznaky metabolického syndromu u obézních myší krměných stravou s vysokým obsahem lipidů

V této studii zkoumali vliv extraktu z listu artičoku (*Cynara scolymus*, Asteraceae) na dislipidémii, obezitu, hyperglykémii a zánět spojený s metabolickým syndromem. Listy z artičoku obsahují luteolin ve vysoké koncentraci. Pokus byl proveden na myších, které rozdělily do čtyř skupin po deseti jedincích. První skupina byla krměna vyváženou stravou, druhá skupina HFD, třetí dostávala HFD obohacenou o 0,005% extrakt z artičoku (s 80% obsahem luteolinu) a čtvrtá skupina HFD s 0,005% luteolinem po dobu 16 týdnů.

Bylo zjištěno, že extrakt z listu artyčoku má pozitivní vliv na obezitu, dislipidémii a jaterní steatózu. Mechanismem účinku extraktu z listu artyčoku je pravděpodobně snížení lipogeneze při vzrůstající oxidaci mastných kyselin. Luteolinu také předcházela vzniku obezity a jaterní steatózy, mechanismem účinku je potlačení lipogeneze při zvýšené exkreci žlučových kyselin. Extrakt z listu artyčoku i luteolin bránil vzniku inzulínové rezistence snížením glukoneogeneze a ovlivněním zánětu. Podání extraktu z listu artyčoku i luteolinu mělo podobný pozitivní vliv na metabolický syndrom, avšak u extraktu z listu artyčoku to bylo více evidentní. Pravděpodobně je to způsobené synergickým efektem dalších obsahových látek artyčoku. Mezi ně patří kyselina chlorogenová, cynarin a cynarosid.⁽²⁶⁾

Extrakt z *Garcinia cambogia* zlepšuje viscerální obezitu u myši se stravou s vysokým obsahem lipidů

Cílem této studie bylo zhodnocení efektu extraktu z plodu rostliny *Garcinia cambogia* (Clusiaceae) na geny spojené s adipogenezí, stejně tak na váhový přírůstek, kumulaci lipidů v játrech a další biochemické markery spojené s obezitou. Pokus byl proveden na myších s indukovanou obezitou. Myši rozdělili do tří skupin po dvanácti jedincích. První skupina dostávala vyváženou stravu, druhá HFD a třetí skupina HFD+1 % extrakt z *Garcinia cambogia* po dobu dvanácti týdnů. Hlavní obsahovou látkou rostliny *Garcinia cambogia* (GC) je kyselina hydroxycitrónová. Extrakt obsahoval 60 % této kyseliny.

U myší, které dostávaly extrakt z GC, byl pozorován nižší váhový přírůstek, snížená kumulace viscerálního tuku, pokles hodnot jaterních a plazmatických lipidů, rovněž hladin inzulínu a leptinu v plazmě, v porovnání s myšmi s HFD. Glykémie a hladina adiponektinu v plazmě nebyly ovlivněny. U myší s extraktem s GC byl zaznamenán pokles příjmu potravy. Výsledky naznačují, že extrakt z GC zlepšoval obezitu díky regulaci genů spojených s adipogenezí, jako jsou aP2, SREBP-1c (protein vázající sterolový regulační element 1), PPAR- γ 2 a C/EBP- α .⁽²⁷⁾

Extrakt z rostliny *Hibiscus sabdariffa* brání rozvoji obezity, inhibuje akumulaci lipidů a příznivě ovlivňuje jaterní steatózu u lidí

V této studii se zabývali účinky extraktu z rostliny *Hibiscus sabdariffa* (Malvaceae) (HSE). Jednalo se randomizovanou dvojité zaslepenou placebem kontrolovanou studii. Extrakt byl připraven z květů ibišku a podáván ve formě kapslí, které obsahovaly 450 mg HSE. 40 lidí rozdělili náhodně do dvou skupin po 20 jedincích. Byla vybrána skupina lidí, která splňovala tyto požadavky – ženy a muži ve věku od 18 – 65 let, BMI ≥ 27 s jaterní steatózou. První skupina byla kontrolní, dostávala kapsle pouze s placebem (500 mg škrobu). Druhé skupině podávali kapsle s HSE. Všichni dodržovali toto doporučení - třikrát denně 2 kapsle, vždy po jídle. Experiment probíhal po dobu 12 týdnů. Po analýze extraktu bylo zjištěno, že obsahuje 1,43 % flavonoidů, 2,5 % anthokyanů a 1,7 % fenolových kyselin. Pacientům měřili hladinu glukosy, lipidový profil, volné mastné kyseliny, AST a ALT, dále BMI, poměr obvodu pasu a boků, tělesný tuk a skóre jaterní steatózy.

Výsledkem studie bylo, že konzumace kapslí s HSE redukovala tělesnou váhu, BMI, tělesný tuk, koncentraci volných mastných kyselin a také došlo ke snížení poměru obvodu pasu a boků. Výsledky poukazují i na zlepšení stavu jaterní steatózy. Léčba byla dobře tolerována, neobjevili žádné nežádoucí účinky. K tomuto příznivému efektu na obezitu dochází pravděpodobně díky obsahu polyfenolů. Výsledky naznačují možné využití extraktu z *Hibiscus sabdariffa* v prevenci obezity a nealkoholové steatózy jater.⁽²⁸⁾

Efekt extraktu z třezalky tečkované na inzulinovou rezistenci a metabolický syndrom u myší s obezitou indukovanou stravou s vysokým obsahem lipidů

Cílem tohoto experimentu bylo zjistit, jaké účinky na metabolický syndrom má extrakt připravený z rostliny *Hypericum perforatum* (Hypericaceae). Testování probíhalo *in vivo* a *in vitro*. Mezi obsahové látky třezalky tečkované patří flavonoidy, proanthocyanidiny, naftodianthrony (hypericin a pseudohypericin), prenylované floroglucinoly (hyperforin a adhyperforin) a katechinové třísloviny. Pokus byl proveden na myších s indukovanou obezitou. Po dobu 14 týdnů je krmili stravou s vysokým obsahem lipidů (HFD). Poté byly náhodně rozděleny do 4 skupin po devíti jedincích. První skupina byla kontrolní. Druhé skupině podávali rosiglitazon v koncentraci 15 mg/kg/den. Třetí skupině extrakt z třezalky v koncentraci 50 mg/kg/den a čtvrté v koncentraci 200 mg/kg/den. Pátou

skupinu po celou dobu krmili vyváženou stravou. Léčba byla aplikována jednou denně pomocí sondy. Test probíhal po dobu tří týdnů.

Extrakt z třezalky tečkované příznivě ovlivnil metabolismus glukosy a lipidů u myší s indukovanou obezitou. Redukce koncentrace glukosy a cholesterolu byla na dávce závislá, jinými slovy extrakt s vyšší koncentrací třezalky vykazoval lepší výsledky. *In vitro* extrakt z třezalky inhiboval katalytickou aktivitu rekombinantního lidského proteinu tyrosinfosfatasy 1B (PTP1B) v kosterním svalu, redukoval tento protein i koncentraci PTP1B mRNA. Navíc byla díky extraktu z třezalky změněna exprese genů spojených s vychytáváním mastných kyselin a jejich oxidace. Tyto výsledky naznačují, že extrakt z třezalky příznivě ovlivňuje inzulínovou rezistenci a metabolismus lipidů u myší s indukovanou obezitou.⁽²⁹⁾

Ovlivnění obezity a dislipidémie pomocí bylinného extraktu z *Morus alba*, *Melissa officinalis* a *Artemisia capillaris* u myší krmených stravou s vysokým obsahem tuků

V této studii se zabývali účinky bylinného extraktu z listů *Morus alba* (Moraceae), *Melissa officinalis* (Lamiaceae) a *Artemisia capillaris* (Asteraceae) na regulaci hyperlipidémie. Myši náhodně rozdělili do tří skupin po osmi jedincích. První kontrolní skupina dostávala stravu s nízkým obsahem tuků. Druhá skupina byla krmena HFD. Třetí skupina dostávala HFD a 0,2% extrakt z těchto tří rostlin. Denní dávka pro jednu myš byla přibližně 0,18 g tohoto extraktu. Experiment trval dvanáct týdnů. V extraktu byly detekovány tyto obsahové látky – kyselina rozmarýnová, moranolin (piperidinový alkaloid) a skoparon (kumarin).

U myší, které dostávaly stravu s vysokým obsahem tuků obohacenou o bylinný extrakt, byl pozorován pokles tělesné hmotnosti, množství tukové tkáně, hladin triacylglycerolu a celkového cholesterolu v plazmě. Také došlo k inhibici akumulace lipidů v játrech. Mechanismem účinku je pravděpodobně indukce exprese genů pro PPAR- α v játrech. Tyto geny jsou zodpovědné za β -oxidaci mastných kyselin. Výsledky naznačují možné budoucí využití tohoto extraktu v léčbě obezity a dislipidémie u lidí.⁽³⁰⁾

Extrakt z plodů *Panax ginseng* zvyšuje inzulínovou sekreci a tím přispívá ke zlepšení hyperglykémie u myši s diabetem navozeným streptozotocinem

V této studii se zaměřili na účinky extraktu z plodů *Panax ginseng* (Araliaceae). Pokus byl proveden na myších, kterým indukovali diabetes mellitus injekčním podáním streptozotocinu. Následně myši rozdělili do šesti skupin po 7 nebo 8 jedincích. První skupina byla kontrolní, druhá skupina dostávala fosfátový pufr, třetí skupina dostávala perorálně 100 mg/kg extraktu z červených (zralých) plodů *Panax ginseng* rozpuštěných ve fosfátovém pufru, čtvrtá 200 mg/kg extraktu z červených (zralých) plodů *Panax ginseng*, pátá skupina 100 mg/kg extraktu ze zelených (nezralých) plodů *Panax ginseng* a šestá skupina 200 mg/kg extraktu ze zelených (nezralých) plodů *Panax ginseng*. Pokus trval deset dní. Zabývali se hypoglykemickým účinkem extraktu u myši s deficiencí beta buněk a jeho mechanismem účinku. Proliferace beta buněk byla měřena *in vitro*.

Podáváním extraktu ze zelených i červených plodů *Panax ginseng* došlo, v porovnání s kontrolní skupinou, k redukci hladiny glykémie a ke zlepšení glukózové tolerance u myši s deficiencí beta buněk. S vyšší dávkou byl pozorován lepší efekt. Také byla stimulována inzulínová sekrece, pravděpodobně díky zvýšené proliferaci beta buněk. K tomuto závěru došli pozorováním proliferace beta buněk *in vitro*. Extrakt z červených i zelených plodů obsahoval velké množství saponinu – ginsenosidu Re. Ve vyšší koncentraci se vyskytoval v červených plodech, zatímco zelené plody obsahovaly vyšší koncentrace dalších ginsenosidů - Rb1, Rc, Rd a Rb2. Výsledky naznačují, že extrakty z plodů *Panax ginseng* mohou mít pozitivní vliv na regeneraci beta buněk.⁽³¹⁾

Extrakt z *Pleurotus sajor-caju* bohatý na betaglukany pomáhá předcházet obezitě a oxidačnímu stresu u C57BL/6J myši krmených stravou s vysokým obsahem tuků

Tato studie se zabývá možnými pozitivními účinky extraktu z houby *Pleurotus sajor-caju* (Pleurotaceae) (GE) na léčbu obezity a na potlačení oxidačního stresu u myši s HFD. Myši byly rozděleny do sedmi skupin po šesti jedincích – první skupina dostávala ND, druhá skupina ND+GE (240 mg/kg), třetí skupina HFD, čtvrtá skupina HFD+GE (60 mg/kg), pátá skupina HFD+GE (120 mg/kg), šestá skupina HFD+GE (240 mg/kg) a sedmá HFD+metformin (2 mg/kg) po dobu šestnácti týdnů.

Při podávání GE došlo k signifikantnímu snížení tělesné váhy (beze změny v příjmu potravy), hladin sérových lipidů a jaterních enzymů. GE také pomáhal předcházet oxidačnímu stresu, který byl způsoben obezitou, zvýšením enzymatické oxidační aktivity SOD (superoxid dismutasy), CAT (katalasy) a GPx (glutathion peroxidasy). U skupin léčených GE byla zvýšená exprese hormon-senzitivní lipasy (HSL) a ATG lipasy. Naopak došlo ke snížení exprese PPAR- γ , SREBP-1c a lipoproteinové lipasy (LPL). Účinek GE je na dávce závislý, nejlepší výsledky byly pozorovány u skupiny GE (240 mg/kg). Houba *Pleurotus sajor-caju* obsahuje vysoké množství betaglukanů. Betaglukany významně snižují hladinu LDL cholesterolu a triacylglycerolu, naopak zvyšují HDL cholesterol. Díky tomu dochází ke zmírnění dislipidémie a ke snížení rizika kardiovaskulárního onemocnění. Výsledky studie naznačují, že by extrakt z *Pleurotus sajor-caju* mohl být využit při léčbě obezity.⁽³²⁾

Extrakt z *Populus balsamifera* a jeho účinná látka salikortin snižují obezitu a mají pozitivní vliv na inzulínovou rezistenci u myší se stravou s vysokým obsahem tuků

Tato kanadská studie zkoumala a porovnávala účinky extraktu z *Populus balsamifera* (Salicaceae) (PB) a samotného salikortinu na obezitu a inzulínovou rezistenci. Extrakt z PB obsahoval tyto účinné látky - salikortin, salicin, salireposid a populosid. Testování bylo provedeno na myších s obezitou vyvolanou HFD. Myši byly rozděleny do pěti skupin po dvanácti jedincích. První skupina dostávala ND, druhá skupina byla krmena HFD po dobu šestnácti týdnů. Další tři skupiny dostávaly HFD po dobu osmi týdnů a následně třetí skupině do potravy začali přidávat extrakt z PB (125 mg/kg), čtvrté skupině extrakt z PB (250 mg/kg) a páté skupině salikortin (12,5 mg/kg) po dobu dalších osmi týdnů.

Extrakt z PB (125 mg/kg) významně snižoval tělesnou váhu (o 13 % v porovnání s druhou skupinou). U salikortinu byl pokles 8%. K poklesu došlo i u extraktu z PB (250 mg/kg), ale tento pokles nebyl statisticky významný. Úbytek hmotnosti jater byl významný ve všech třech výše zmíněných skupinách (o 27-35 %). V souladu s těmito výsledky došlo ke snížení jaterních triacylglycerolů (o 44-53 %). Ve skupině s extraktem PB (125 mg/kg) byl pozorován pokles v příjmu potravy. Extrakty z PB i salikortin zlepšovaly inzulínovou rezistenci. V porovnání s druhou skupinou (HFD) došlo ke snížení glykémie, ale výsledky nebyly statisticky významné. Extrakt z PB (125 mg/kg) zredukoval inzulinémii

o 85 %, extrakt z PB (250 mg/kg) o 73 %, stejně tak i salikortin. Poměr leptin/adiponektin byl snížen o 41-54 % u extraktů z PB a o 21 % u salikortinu. Pouze salikortin ovlivnil lipidémii - celkový cholesterol snížil o 25 % a LDL o 40 %, v porovnání s druhou skupinou. U extraktu z PB (125 mg/kg) byl pozorován sklon ke zvyšování GLUT4 (glukózového transportéru typu 4) a komponent oxidace lipidů v kosterním svalu, bez efektu na Akt (proteinkinasu B) a AMPK (adenosinmonofostát aktivovanou proteinovou kinasu). Extrakt z PB (125 mg/kg) více než zdvojnásobil hladinu PPAR- α ve svalu. Zatímco salikortin měl tendenci zvyšovat Akt fosforylaci a aktivovat p44/42 MAPK (mitogenem aktivovanou proteinkinasu). V játrech oba extrakty z PB významně zvyšovaly Akt fosforylaci u myší krmených HFD. U salikortinu došlo pouze k naznačení nárůstu. PPAR- α zvyšovaly oba extrakty i salikortin. Zatímco CPT-1 (karnitinpalmitoyltransferasa 1) byla zvýšená pouze u rostlinných extraktů a IKK $\alpha\beta$ (cytoplazmatická kinasa $\alpha\beta$) byla snížena také pouze u rostlinných extraktů, o 43 % u PB (125 mg/kg) a o 30 % u PB (250 mg/kg). V tukové tkáni extrakt z PB (125 mg/kg) podporoval Akt fosforylaci, k navýšení došlo o 65 %. Expres CPT-1 byla zvýšená o 47 % při podávání extraktu z PB (250 mg/kg). U salikortinu se to projevilo jen velmi slabě – o 11 %. FABP4 (adipocytární protein vázající mastné kyseliny) byl významně zvýšený o 50-60 % při podávání rostlinných extraktů. Salikortin i oba extrakty naznačovaly tendenci normalizovat hladiny PPAR- γ a také fosforylované p44/42 MAPK podobně, jako tomu bylo u myší s ND.

V rámci shrnutí výsledků bylo zjištěno, že extrakt z PB redukoval tělesnou hmotnost i díky sníženému příjmu potravy, zatímco salikortin zabraňoval dalšímu přibírání na váze. Silnější a statisticky významnější efekt byl celkově pozorován u extraktu z PB (125 mg/kg). Výsledky naznačují, že obsahové látky extraktu z PB hrají důležitou roli v ovlivňování tělesné váhy a chuti k jídlu. Extrakt z PB i salikortin se podílely na zlepšení inzulínové rezistence díky značnému zvýšení PPAR- α při podávání extraktu z PB, které by mohlo vést k nárůstu β -oxidace mastných kyselin a ke zlepšení inzulínové rezistence. Dále díky významnému ovlivnění jaterní steatózy snížením nahromaděných triacylglycerolů a také díky dvojnásobnému navýšení jaterní Akt fosforylace, která je důležitou součástí inzulínové signální kaskády. (Akt inhibuje produkci glukosy a podporuje tvorbu glykogenu v játrech.) Pouze salikortin významně ovlivnil lipidémii.

Populus balsamifera patří do čeledi Salicaceae, které je známá svými protizánětlivými vlastnostmi. Redukcí hladin IKK $\alpha\beta$, pomocí extraktu z PB, by mohlo dojít k potlačení zánětu spojeného s jaterní steatózou. Tato studie naznačuje možné využití extraktu z PB i salikortinu

v léčbě obezity, metabolického syndromu a diabetu druhého typu. Pro jejich využití v praxi je nutný další výzkum.⁽³³⁾

Kyselina karnosolová, hlavní obsahová látka rozmarýnového extraktu, příznivě ovlivňuje obezitu a metabolický syndrom u myši s HFD

Vědci se v této studii zaměřili na účinky kyseliny karnosolové, která je jednou z hlavních obsahových látek rostliny *Rosmarinus officinalis* (Lamiaceae). Zjišťovali, jestli má kyselina karnosolová pozitivní efekt na obezitu a metabolický syndrom u myši krmených stravou s vysokým obsahem lipidů. Myši rozdělili do pěti skupin po 15 jedincích. První skupina dostávala stravu s nízkým obsahem lipidů. Druhou skupinu krmili stravou s vysokým obsahem lipidů (HFD). Třetí skupina dostávala HFD+0,14% extrakt z rozmarýnu (RE) (80 % kyseliny karnosolové), čtvrtá skupina HFD+0,28 % RE (80 % kyseliny karnosolové) a pátá skupina HFD+0,5% komerčně dostupný RE (45 % kyseliny karnosolové). Čtvrtá a pátá skupina měla krmivo se stejnou koncentrací kyseliny karnosolové. Třetí skupina dostávala stravu s poloviční koncentrací, v porovnání se čtvrtou a pátou skupinou. Strava byla peletizována, společně s vodou byla stále k dispozici. Pokus trval 16 týdnů. Pravidelně byla zaznamenávána tělesná hmotnost a příjem potravy. Na konci experimentu myši usmrtili a byla provedena analýza jejich tkání.

V porovnání se skupinou s HFD, suplementace rozmarýnovým extraktem významně redukovala váhový přírůstek, kumulaci tuků v těle, plazmatické koncentrace ALT, AST, glukosy a inzulinu. Dále došlo ke snížení hmotnosti jater, jaterních triacylglycerolů a koncentrace volných mastných kyselin. Zjistili, že extrakt z rozmarýnu také redukoval hladinu plazmatického a jaterního malondialdehydu, AGEs (konečných produktů pokročilé glykace) a expresi genů pro receptory AGE, které mají význam v patogenezi chronických onemocnění jako je diabetes mellitus, ateroskleróza atd. Histologická analýza prokázala sníženou akumulaci lipidů v hepatocytech v porovnání se skupinou s HFD. Rozmarýnový extrakt také inhiboval absorpci lipidů ze střeva a podpořil jejich exkreci. Výsledky naznačují možné využití rozmarýnu v prevenci a léčbě obezity a metabolického syndromu.⁽³⁴⁾

Léčba jaterní steatózy a metabolického syndromu pomocí čínského bylinného extraktu u potkanů krmených potravou s vysokým obsahem tuků

Tato studie se zabývá léčivými účinky extraktu z kořene rostliny *Salvia miltiorrhiza* (Lamiaceae) a plodu rostliny *Gardenia jasminoides* (Rubiaceae) na kombinované onemocnění - jaterní steatózu a metabolický syndrom. Studie byla provedena na potkanech, u kterých bylo toto onemocnění vyvolané šestitýdenním podáváním stravy s vysokým obsahem tuků. Potkani byli obézní, trpěli hyperinzulinémií, hyperlipidémií a měli zvýšené jaterní enzymy ALT a AST. U HFD potkanů byly dále detekovány nízké hladiny leptinu a zvýšené hladiny TNF- α a IL-6. První kontrolní skupina se skládala z potkanů krmených ND. Ve druhé skupině byli potkani krmeni HFD a navíc dostávali extrakt z rostlin *Salvia miltiorrhiza* a *Gardenia jasminoides* (SGE) v dávce 2 g/kg. Extrakt obsahoval 120 mg tanshinonu IIA a 30 mg geniposidu v jednom gramu. Ve třetí skupině byli potkani krmeni HFD a byl jim podáván rosiglitazon v dávce 3 mg/kg. Čtvrtá skupina dostávala HFD a solný roztok. Každá skupina byla složena z deseti potkanů. Jednotlivé látky jim aplikovali po dobu 4 týdnů.

Podávání SGE zlepšovalo lipidový profil a inzulínovou rezistenci, snižovalo viscerální tuk a normalizovalo jaterní enzymy (ALT a AST). Došlo také ke snížení hladiny TNF- α a IL-6 a zvýšení hladiny leptinu. SGE zabraňovalo hromadění triacylglycerolů v játrech a tukové infiltraci v hepatocytech u potkanů, kteří byli krmeni HFD. Kromě krevních testů tomu nasvědčují i histologické nálezy. Jedním z možných mechanismů působení SGE je pravděpodobně protizánětlivá reakce. *S. miltiorrhiza* obsahuje kyselinu 3,4-dihydroxyfenylmléčnou (nazývanou jako Danshensu) a diterpenoidní chinon (tanshinon IIA), což je iridoidní glykosid. V rostlině *G. jasminoides* se vyskytují iridoidní glykosidy geniposid a genipin. Synergický účinek rostlin *S. miltiorrhiza* a *G. jasminoides* by mohl poskytnout optimální přístup v léčbě metabolického syndromu spojeného s jaterní steatózou.⁽³⁵⁾

In vitro hypolipidemické a antioxidační účinky extraktů z rostliny *Taraxacum officinale* získaných z listů a kořene

V této studii se vědci věnovali antioxidační aktivitě tří extraktů z rostliny *Taraxacum officinale* (Asteraceae) a také jejich efektu na zralé 3T3-L1 adipocyty. Zkoumali, jak extrakt

působí na akumulaci intracelulárních lipidů a cytotoxicitu. Cílem bylo zjistit, zda má *Taraxacum officinale* antiobezitní účinky. Jednalo se o buněčnou linii myších fibroblastických preadipocytů. Všechny experimenty proběhly deset dnů po jejich diferenciaci. První extrakt byl získaný z komerčně vyráběných kapslí s práškem z kořene *Taraxacum officinale*. Druhý extrakt připravili z listů a třetí extrakt z kořene *Taraxacum officinale*. Extrakty byly použity v koncentracích 400, 500 a 600 $\mu\text{m}/\text{ml}$.

U všech extraktů byla prokázána silná antioxidační aktivita způsobená obsahem flavonoidů a polyfenolů. Zjistili, že tato aktivita jen slabě souvisí s účinkem extraktů na adipocyty. Mechanismus účinku bude dále zkoumán. Po 48 hodinové inkubaci 3T3-L1 adipocytů s extrakty z *Taraxacum officinale* došlo k redukci velikosti a počtu buněk. Tento výsledek poukazuje na významné zvýšení lipolytické aktivity. Extrakt z kořene z komerčně vyráběných kapslí a extrakt z listů významně omezily kumulaci triacylglycerolu v testovaných adipocytech. Tyto výsledky naznačují možné využití *Taraxacum officinale* v léčbě obezity.⁽³⁶⁾

Rostlina *Tetragonia tetragonoides* (Pall.) Kuntze (novozélandský špenát) pomáhá předcházet vzniku obezity a hyperurikémie u myší se stravou s vysokým obsahem lipidů

V této studii se zabývali účinky extraktu z rostliny *Tetragonia tetragonoides* (Pall.) Kuntze (neboli novozélandský špenát (NZS)) z čeledi Aizoaceae. Pokus byl proveden na myších, u kterých byla obezita indukována stravou s vysokým obsahem lipidů. Myši byly rozděleny do pěti skupin po pěti jedincích - první skupina dostávala vyváženou stravu, druhá HFD, další skupiny HFD+NZS v dávkách 75, 150 a 300 mg/kg.

U myší, kterým podávali extrakt z NZS, byl zaznamenán pokles tělesné váhy, bílé tukové tkáně, hmotnosti jater a velikosti adipocytů. Dále došlo ke zlepšení lipidového profilu v játrech i v plazmě. Byla snížena plazmatická hladina leptinu, naopak došlo ke zvýšení hladiny adiponektinu. Rhein významně redukoval koncentraci kyseliny močové v plazmě. Mechanismem účinku je inhibice enzymu xanthinoxidasy a zvýšená exkrece kyseliny močové ledvinami. Rhein také pozitivně ovlivňoval ledvinové poškození spojené s hyperurikémií a snižoval produkci prozánětlivých cytokinů - interleukinu 1 β , prostaglandinu E2 a TNF- α . Dále došlo k inhibici exprese transformujícího růstového faktoru β 1 (TGF- β 1). Signifikantní účinek byl pozorován od dávky 150 mg/kg extraktu z NZS. Tyto výsledky naznačují možné využití NZS v prevenci a léčbě obezity, hyperlipidémie a hyperurikémie.⁽³⁷⁾

Extrakt z korejského jmelí (*Viscum album coloratum*) má antiobezitní účinky a chrání před vznikem jaterní steatózy u myší s obezitou způsobenou stravou s vysokým obsahem tuků

Tato studie se zabývala inhibičními efekty extraktu z korejského jmelí (*Viscum album coloratum*, Viscaceae) na faktory lipogeneze u buněk typu 3T3-L1 a dále inhibičními účinky na obezitu a na jaterní steatózu (NAFLD) u myší, které byly krmeny stravou s vysokým obsahem tuků. Samci myší C57Bl/6 byli rozděleni do čtyř skupin. První skupina dostávala ND, druhá skupina ND + extrakt z korejského jmelí (KME), třetí skupina HFD a čtvrtá skupina HFD+KME. Myšim byl podáván extrakt z korejského jmelí 3 g/kg/den po dobu patnácti týdnů. Tělesná váha, denní příjem potravy a epididymální tuk byly pravidelně měřeny. Dále byla zkoumána jaterní histologie, termogeneze a výkonnostní kapacita.

U myší léčených KME došlo ke snížení tělesné váhy a epididymálního tuku. Histologické zkoušky prokázaly zlepšení jaterní steatózy, to vše beze změn v příjmu potravy. KME inhibovalo faktory lipogeneze *in vitro*. Pravděpodobně k tomu dochází díky snížené koncentraci transkripčních faktorů PPAR- γ , C/EBP- α a SREBP-1 a následné inhibici exprese FAS (transmembránového proteinu typu II z rodiny TNF cytokinů) a enzymů ACC (acetyl-CoA karboxylasy), ACS (acetyl-CoA syntetasy) a LPL (lipoproteinová lipasy). Je možné, že tyto účinky má kyselina oleanolová vyskytující se v rostlině *Viscum album coloratum*. Tato studie naznačuje možné budoucí využití extraktu z korejského jmelí v prevenci obezity a jaterní steatózy.⁽³⁸⁾

Kombinovaný ethanolový extrakt z vinné matoliny a plodu schizandry čínské má pozitivní efekt na lipogenezi, jaterní steatózu a zánět u myší krmených stravou s vysokým obsahem tuků

Tato studie se zabývá účinky kombinace ethanolového extraktu z vinné matoliny (GPE) a extraktu z plodu schizandry čínské (*Schisandra chinensis*, Schisandraceae) (OFE) na obezitu, jaterní steatózu a zánět u myší krmených HFD. Vinná matolina je zbytkový produkt po vylisování plodů vinné révy (*Vitis vinifera*, Vitaceae). Myši byly rozděleny do čtyř skupin po deseti jedincích. První (kontrolní) skupina byla krmena ND, druhá skupina HFD, třetí skupina dostávala HFD+0,5% GPE a čtvrtá skupina HFD+0,5% GPE a 0,05% OFE po dobu

dvanácti týdnů. Extrakt z vinné matoliny obsahoval 0,2 mg/g resveratrolu, 52 mg/g flavonoidů a 6 mg/g katechinů (3,3 mg/g katechinu a 2,6 mg/g epikatechinu). V extraktu ze schizandry čínské detekovali 8 mg/g schizandrinu a 7 mg/g flavonoidů.

GPE samo o sobě nemělo významný vliv na lipogenezi a jaterní steatózu. Zatímco kombinace GPE+OFE snižovala tělesnou váhu, hmotnost bílé tukové tkáně, velikost adipocytů, hladinu volných mastných kyselin v plazmě a také hladinu adipocytokinů u myší krmených HFD. Tento pozitivní efekt byl částečně způsoben ovlivněním exprese lipogenních a zánětlivých genů v bílé tukové tkáni. Podáváním kombinace GPE+OFE došlo k významnému snížení hmotnosti jater a zlepšení jaterní steatózy. Mechanismem účinku je pravděpodobně inhibice exprese jaterních genů, která potlačí syntézu mastných kyselin a cholesterolu a také aktivace oxidace mastných kyselin. Tento objev naznačuje možné budoucí využití ethanolového extraktu z vinné matoliny a plodu schizandry čínské v léčbě obezity a jaterní steatózy.⁽³⁹⁾

1.3.2 Rostliny používané jako potraviny

Účinek *Allium sativum* na systolický a diastolický krevní tlak u pacientů s esenciální hypertenzí

V této studii se zabývali účinky *Allium sativum* (Amaryllidaceae) na krevní tlak u pacientů s esenciální hypertenzí 1. stupně. Studie se zúčastnilo 210 pacientů. Byli rozděleni do sedmi skupin po třiceti jedincích. Extrakt z *Allium sativum* byl pacientům podáván ve formě tablet. Skupina A dostávala 300 mg tohoto extraktu, skupina B 600 mg, skupina C 900 mg, skupina D 1200 mg a skupina E 1500 mg v rozdělených dávkách během dne. Skupina F byla léčena tabletami s atenololem 100 mg jedenkrát denně a poslední skupina G dostávala placebo. Studie trvala 24 týdnů. Měření krevního tlaku probíhalo v týdnu 0, 12 a 24.

Dle výsledků došlo podáváním extraktu z *Allium sativum* k signifikantnímu poklesu systolického i diastolického krevního tlaku v porovnání s placebem. Nejvyšší redukce krevního tlaku byla zjištěna u vyšších dávek extraktu. Efekt extraktu z *Allium sativum* byl, ve vyšších dávkách, srovnatelný s atenololem. Antihypertenzní účinek bývá spojován s tvorbou sulfidů a s obsahem allicinu. Studie naznačuje možné využití rostliny *Allium sativum* jako doplňku k antihypertenzní terapii.⁽⁴⁰⁾

Avokádo a jeho vliv na postprandiální markery se zaměřením na kardio-metabolické riziko: randomizovaná kontrolovaná studie u mužů a žen s nadváhou až obezitou

Cílem této studie bylo zjistit, jaký vliv na zdraví člověka má pravidelná konzumace plodu *Persea americana* (Lauraceae). Avokádo obsahuje velké množství tuků, převážně nenasycených mastných kyselin, naopak malé množství sacharidů. Mezi další obsahové látky patří vláknina, foláty, draslík, měď, magnézium, fosfor, vitamin C, E, K, H, B3 a B5 (kyselina pantothenová). Pro tento pokus vybrali odrůdu Hass, která se svým složením mastných kyselin podobá olivovému oleji.

31 lidí splnilo podmínky pro vstup do studie. Jednalo se o patnáct mužů a šestnáct žen. Byli to nekuřáci s BMI v rozmezí 25 až 35 kg/m², se zvýšenou hladinou glukosy nalačno (5 – 6,4 mmol/l) a inzulínu (ne vyšší než 90,3 pmol/l) ve věku 25 až 60 let. U této skupiny lidí

nebyla evidována ve zdravotní dokumentaci kardiovaskulární, respirační, renální, gastrointestinální, ani jaterní onemocnění. Byli rozděleni do tří skupin. První skupina byla kontrolní (0 g avokáda). Druhá skupina dostávala k snídani půlku avokáda (68 g). Třetí skupina celé avokádo (136 g). Každá skupina absolvovala tři kontrolní návštěvy v průběhu studie, která probíhala v letech 2015–2016 v Chicagu. K minimalizaci variability výsledků probíhalo u žen testování ve folikulární fázi menstruačního cyklu. Intervaly mezi jednotlivými návštěvami mohly být až 4 týdny. V rámci kontrolní návštěvy pacienti zvážili a změřili jim krevní tlak. Poté odebrali krevní vzorky – před snídání, následně 0,5 h, 1 h, 2 h, 3 h, 4 h, 5 h a 6 h po snídání. Také proběhlo ultrazvukové hodnocení funkce cévního endotelu (FMD) 1 h 20 min a 3 h 20 min po snídání.

Postprandiální glykémie, hladina inzulinu a FMD byly redukovány v porovnání s kontrolní skupinou, nezávisle na dávce. Detekovali sníženou koncentraci triacylglycerolu a zvýšenou koncentraci HDL u skupiny, která dostávala celé avokádo. V koncentracích oxidovaného LDL, monocytárního chemoatraktivního proteinu 1 a interleukinu 6 nebyly pozorovány rozdíly mezi skupinami. Koncentrace TNF- α měla tendenci se snižovat ve skupině s celým avokádem. Náhrada sacharidů avokádem měla pozitivní vliv na FMD, glykemický i lipidový profil u lidí s nadváhou. Tato studie naznačuje, že by bylo vhodné začlenit avokádo do jídelníčku.⁽⁴¹⁾

Antihyperglykemická a hypoglykemická aktivita přirozeně se vyskytujících peptidů a proteinových hydrolyzátů získaných z fazolí (*Phaseolus vulgaris*)

V této studii se zabývali antidiabetickými účinky přirozeně se vyskytujících peptidů a proteinových hydrolyzátů získaných ze dvou druhů fazolí (*Phaseolus vulgaris*, Fabaceae). První druh fazolí se snadno vaří (ETC) a druhý druh se naopak těžko vaří (HTC). Nesprávné skladovací podmínky (tzn. teplota nad 25 °C a relativní vlhkost nad 70 %) způsobují hard to cook phenomenon (HTC), který vede ke změnám biochemických a technologických vlastností fazolí. Testování probíhalo *in vitro* i *in vivo*.

Při testování *in vitro* zkoumali inhibiční efekt testovaných látek na enzymy α -amylasu a α -glukosidasu. Bylo zjištěno, že frakce peptidů s nejnižší molekulovou hmotností (< 3 kDa) mají nejvyšší inhibiční aktivitu (16,9 %- 89,1 % při inhibici α -amylasy a 34,4 % - 89,2 %

v případě α -glukosidasy). Další testování probíhalo *in vivo* na potkanech. Bylo rozděleno do dvou částí – testování antihyperglykemické aktivity a testování hypoglykemické aktivity. Vycházeli z poznatku, že pouze malé molekuly mají dobrý biologický efekt *in vivo*. Z tohoto důvodu byly pro testování antihyperglykemické aktivity vybrány pouze frakce s molekulovou hmotností menší než 10 kDa. Aktivita byla měřena škrobovým tolerančním testem (STT). Potkani byli rozděleni do 18 skupin po 5 jedincích. První skupina byla kontrolně pozitivní, dostávala škrob a akarbosu. Druhá skupina pouze škrob, proto byla brána jako kontrolně negativní. 8 skupin potkanů dostávalo škrob a odlišné frakce peptidů v koncentraci 0,5 mg/kg. Dalších 8 skupin také dostávalo škrob a odlišné frakce peptidů v koncentraci 5 mg/kg. Škrob i testované látky byly potkanům podávány sondou ráno nalačno, následně byl proveden STT po 0, 15, 30, 60, 90 a 120 minutách. Při měření hypoglykemické aktivity rozdělili potkany do 19 skupin po 5 jedincích. Testované látky jim byly podávány intraperitoneálně. První skupina byla negativně kontrolní, dostávala pouze škrob. Druhé skupině aplikovali inzulin 5 IU/kg – pozitivní kontrola. Třetí skupině glibenklamid v koncentraci 5 mg/kg – druhá pozitivní kontrola. Čtvrtá až jedenáctá skupina dostávala odlišné frakce peptidů v dávce 1 mg/kg. Dvanáctá až devatenáctá skupina dostávala odlišné frakce peptidů v dávce 5 mg/kg. Potkany na začátku testování zvážili a zjistili koncentraci glukosy v krvi. Následně byla měřena hladina glukosy po 6h po podání testované látky. Experiment proběhl jednorázově.

V případě antihyperglykemické aktivity frakce peptidů přirozeně se vyskytujících ve fazolích ETC s molekulovou hmotností v rozmezí 3 – 10 kDa prokázala vyšší účinnost než pozitivní kontrola (akarbosa). Při testování hypoglykemické aktivity zjistili, že testované frakce peptidů snížily hladinu glukosy ve stejném rozsahu jako glibenklamid, se zachováním konstantní bazální hladiny glukosy a bez postprandiálního hyperglykemického píku. Výsledky naznačují možné využití přirozeně se vyskytující peptidů a hydrolyzovaných frakcí získaných ze semen rostliny *Phaseolus vulgaris* v prevenci diabetu, buď jako součást potravy nebo ve formě léčivého přípravku.⁽⁴²⁾

Antihyperglykemický a antihyperlipidemický efekt plodů rostliny *Vaccinium myrtillus* u experimentálně indukovaného diabetu

Cílem této studie bylo zjistit, jaké účinky mají plody rostliny *Vaccinium myrtillus* (Ericaceae) na diabetes mellitus. Diabetes byl potkanů navozen pomocí intraperitoneální injekce alloxanu v koncentraci 120 mg/kg. Třicet dva dospělých samců potkanů náhodně rozdělili do čtyř skupin po osmi jedincích. Byli krmeni běžnou stravou. První skupina byla kontrolní bez alloxanem navozeného diabetu. Druhé kontrolní skupině aplikovali alloxan. Třetí skupině aplikovali alloxan a dále dostávala 2 g/den prášku z brusnice borůvky (VM) přes sondu. Čtvrté skupině také indukovali diabetes a poté podávali intraperitoneálně glibenklamid v dávce 0,6 mg/kg. Experiment probíhal po dobu čtyř týdnů. Na začátku studie, po dvou týdnech a po čtyřech týdnech byly odebrány vzorky krve. Následně proběhla analýza koncentrace glukosy, inzulínu, CRP (C-reaktivní protein) a lipidového profilu (TC, LDL-C, HDL-C, VLDL-C a TG). Po posledním odběru krve byla zvířata usmrcena a proběhlo histologické vyšetření pankreatu.

Bylo zjištěno, že po pravidelném podávání extraktu z brusnice borůvky došlo k významné redukci koncentrace glukosy, v porovnání s druhou skupinou. Také byla detekována zvýšená hladina inzulínu a snížená hladina TC, LDL-C, VLDL-C a TG. Koncentrace HDL-C zůstala zachována. Podávání glibenklamidu neovlivnilo koncentraci inzulínu, TC a LDL-C. Koncentrace CRP nebyla signifikantně změněna u extraktu z VM, ani u glibenklamidu. Po histologickém vyšetření bylo zaznamenáno zvětšení Langerhansových ostrůvků u skupiny s extraktem z VM a u skupiny s glibenklamidem. Mezi obsahové látky plodu brusnice borůvky patří anthokyny, třísloviny, flavonoidy, organické kyseliny, fenolické kyseliny a cukry. Výsledky potvrdili, že plody brusnice borůvky mají pozitivní vliv na diabetes mellitus.⁽⁴³⁾

Hodnocení prospěšného efektu bobulí na metabolismus myši (C57BL/6J) krmených stravou s vysokým obsahem lipidů

V této studii zkoumali vliv bobulí na tělesnou váhu, hladinu lipidů, glukózy a zánětlivých markerů. Myši byly rozděleny do jedenácti skupin po dvanácti jedincích. První skupina dostávala HFD, druhá skupina potravu s nízkým obsahem tuků, třetí kontrolní skupina vyváženou stravu a další skupiny myši dostávaly HFD doplněnou o mrazem sušené plody po dobu 13 týdnů. Bobule tvořily 20 % z celkového množství potravy. Pro čtvrtou skupinu byl vybrán plod brusnice brusinky (*Vaccinium vitis-idaea*, Ericaceae), pro pátou plod

černého rybízu (*Ribes nigrum*, Grossulariaceae), pro šestou plod ostružiníku maliníku (*Rubus idaeus*, Rosaceae), pro sedmou plod brusnice borůvky (*Vaccinium myrtillus*, Ericaceae), pro osmou plod ostružiníku křovitého (*Rubus fruticosus*, Rosaceae), pro devátou plod slivoně švestky (*Prunus domestica*, Rosaceae), pro desátou plod euterpe brazilské (*Euterpe oleracea*, Arecaceae) a pro jedenáctou skupinu plod šichy černé (*Empetrum nigrum*, Ericaceae).

Dle výsledků podání plodů brusinek, u myší krmených stravou s vysokým obsahem lipidů, předcházelo vzniku obezity a kumulaci lipidů v játrech. Dále zmírňovalo hyperglykémii, hyperinzulinémii a hyperlipidémii. Také snižovalo hladiny zánětlivého markeru PAI-1 a ALT v plazmě. Plody černého rybízu, brusnice borůvky a ostružiníku maliníku měly podobný efekt, ale v menší míře. U ostatních plodů nebylo zaznamenáno signifikantní zlepšení hodnot. Je zajímavé, že u plodu euterpe brazilské naopak docházelo ke zvýšení tělesné hmotnosti a ke kumulaci lipidů v játrech. V plodech brusinky a černého rybízu byl detekován kvercetin-3-O-glukosid a kvercetin-3-O-galaktosid. Všechny plody obsahovaly anthokyany. Nejbohatší na anthokyany byly plody brusnice borůvky a šichy černé. Tato studie naznačuje možné využití plodů brusinky, borůvky a černého rybízu v léčbě metabolického syndromu.⁽⁴⁴⁾

1.3.3 Obsahové látky ovlivňující metabolický syndrom

Bergamottin inhibuje adipogenezi u 3T3-L1 buněk a reguluje váhu u obézních myší krmených stravou s vysokým obsahem lipidů

Tato studie se zabývala účinky bergamottinu na adipogenezi a obezitu u myší. Bergamottin je furanokumarin obsažený např. v grepovém džusu – *Citrus paradisi* (Rutaceae). Studie se skládala ze dvou částí. V první části zkoumali, jaký efekt má bergamottin na 3T3-L1 buňky. Bergamottin testovali v těchto koncentracích 0, 25, 50, 100 μM . Nechali ho působit 48 h a následně proběhla analýza vzorků. Ve druhé části podávali bergamottin myším. Myši rozdělili do tří skupin po 8 jedincích. První skupina byla kontrolní, dostávala pouze vyváženou stravu. Druhá skupina byla krmena stravou s vysokým obsahem lipidů (HFD). Třetí skupině podávali HFD+50 mg/kg bergamottinu. Pokus trval 20 týdnů. Myši pravidelně vážili a zaznamenávali jejich příjem potravy. Poté myši usmrtili a proběhla analýza jejich tkání.

Bergamottin inhiboval adipogenickou diferenciaci 3T3-L1 buněk se signifikantním snížením obsahu lipidů pomocí downregulace exprese dvou zásadních adipogenických faktorů – C/EBP- α a PPAR- γ . Exprese cílových proteinů - aP2, adiponektinu a rezistinu byla také snížena. Výsledky naznačují, že bergamottin inhibuje adipogenezi díky aktivaci AMPK.

Po podání bergamottinu myším byl pozorován signifikantní úbytek váhy v porovnání s HFD skupinou. Dále byla redukována bílá tuková tkáň. Exprese UCP1 (odpřahujícího proteinu 1) a PGC1 α (PPAR- γ koaktivátoru 1 α), známých jako markery genů hnědé tukové tkáně, byla zvýšena u skupiny myší HFD+bergamottin v porovnání s HFD skupinou. Dle výsledků by bergamottin mohl být využíván v léčbě obezity.⁽⁴⁵⁾

Efekt kyseliny ferulové a γ -oryzanolu na metabolický syndrom u myší krmených stravou s vysokým obsahem lipidů a fruktosy

V této studii se zabývali účinky kyseliny ferulové a γ -oryzanolu na metabolický syndrom, který byl potkanům indukován stravou s vysokým obsahem lipidů a fruktosy. Tyto látky se vyskytují v rýžových otrubách získaných z rostliny *Oryza sativa*, Poaceae. Pro

experiment byli vybráni pouze samci. Potkany rozdělili do čtyř skupin po šesti jedincích. První skupina dostávala klasickou stravu, druhá skupina stravu s vysokým obsahem lipidů a fruktosy (HFFD), třetí skupina HFFD+0,05 % kyseliny ferulové a čtvrtá skupina HFFD+0,16 % γ -oryzanolu. Obě testované látky byly přidány ve stejné molární koncentraci 2,6 mmol/kg stravy. Potkani měli neomezený přístup k potravě a k vodě. Příjem potravy byl denně zaznamenáván, tělesná hmotnost jednou týdně. Studie probíhala po dobu 13 týdnů. Na konci experimentu potkany usmrtili po 12h lačnění.

Kyselina ferulová a γ -oryzanol vykazaly stejný efekt v redukci obezity, hyperlipidémie, hyperglykémie i inzulínové rezistence. Pouze γ -oryzanol signifikantně snížil obsah jaterního triacylglycerolu, normalizoval stav jater (hladiny ALT, AST, bilirubinu), redukoval sérové hladiny C-reaktivního proteinu a IL-6, naopak zvýšil hladinu adiponektinu v séru. Z výsledků vyplývá, že γ -oryzanol je efektivnější v inhibici akumulace lipidů v játrech a v ovlivnění zánětu. Obě látky mohou být využity v prevenci a léčbě metabolického syndromu.⁽⁴⁶⁾

Strukturálně odlišné flavonoidy zmírňují metabolický syndrom u potkanů krmených stravou s vysokým obsahem lipidů a fruktosy

V této studii zkoumali vliv vybraných flavonoidů na metabolický syndrom u potkanů. Potkany rozdělili do sedmi skupin po deseti jedincích. První skupinu dostávala ND, druhá skupina stravu s vysokým obsahem lipidů a fruktosy (HFFD), třetí skupina HFFD doplněnou o 0,07 % apigeninu, čtvrtá HFFD+0,08 % kvercetin, pátá HFFD+0,07 % genisteinu, šestá skupina HFFD+0,07 % naringenin a sedmá skupina HFFD+0,12 % epigallocatechin galátu. Všechny flavonoidy byly přidávány ve stejné dávce – 2,6 mmol/kg potravy. Experiment probíhal třináct týdnů.

Apigenin významně zredukoval tukovou tkáň a snížil hladinu leptinu, a naopak zvýšil hladinu adiponektinu. Epigallocatechin gallát a naringenin měly vliv na dislipidémii a na kumulaci lipidů v játrech. Kvercetin, genistein a naringenin snížily hladinu prozánětlivých cytokinů TNF- α a IL-6. Všechny flavonoidy zlepšovaly inzulínovou rezistenci a glykémii nalačno. Studie naznačuje možné využití flavonoidů v léčbě a prevenci metabolického syndromu.⁽⁴⁷⁾

Rostlinné flavonoidy jako inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu v regulaci hypertenze

Cílem této studie bylo vyhodnotit *in vitro* inhibiční efekt flavonoidů a jejich metabolitů získaných z jablečné slupky na angiotensin konvertující enzym (ACE).

Zvýšení koncentrace jablečného extraktu od 0,001 ppm do 100 ppm se projevilo nárůstem inhibice ACE od 29% do 64%. Hlavní složky jablečného extraktu byly testovány samostatně. IC_{50} jablečného extraktu byla 49 $\mu\text{g/ml}$, kvercetinu 151 μM , kvercetin-3-glukosidu 71 μM , kvercetin-3-galaktosidu 180 μM a cyanidin-3-galaktosidu 206 μM . Z metabolitů jediná kyselina kvercetin-3-glukuronová měla na koncentraci závislý inhibiční efekt a zároveň nejnižší IC_{50} (27 μM) ze všech testovaných sloučenin. Extrakt z jablečné slupky i jednotlivé flavonoidy prokázaly inhibiční efekt závislý na koncentraci. Dle výsledků flavonoidy inhibovaly angiotensin konvertující enzym *in vitro* a jejich inhibiční vlastnosti byly ovlivněny cukernou částí, která je připojena na uhlíku číslo 3. Flavonoidy měly v porovnání s antihypertenzními léčivy velmi vysokou IC_{50} . Některé flavonoidy obsažené v potravě mohou mít vliv na regulaci krevního tlaku. Jejich potenciál by mohl být využit v prevenci hypertenze, případně v léčbě mírné hypertenze.⁽⁴⁸⁾

Antiobezitní účinky lipidů získaných z řasy *Undaria pinnatifida* v kapslích připravených s fosfolipidy hřebenatky

V této studii se zabývali antiobezitními účinky kombinace lipidů získaných z řasy *Undaria pinnatifida* (Alariaceae) s obsahem fukoxanthinu a fosfolipidů získaných z vnitřností hřebenatky. Tato kombinace byla připravena ve formě speciálních kapslí. Lipidy z řasy byly začleněny do fosfolipidů hřebenatky. Experiment probíhal na KK- A^y samcích myší, u kterých je přítomný gen A^y , jež zodpovídá za obezitu a diabetes mellitus 2. typu. Myši rozdělili do sedmi skupin po sedmi jedincích. Každá skupina dostávala jinou kombinaci lipidů, kterou přidávali do vody nebo do potravy. První skupina byla kontrolní. Druhá skupina měla vodu obohacenou o 0,2 % lipidů získaných z řasy *Undaria pinnatifida* (UL). Třetí skupině do vody přidávali 0,3 % fosfolipidů získaných z hřebenatky (PL). Čtvrté skupině obohatili vodu o kombinaci 0,2 % UL a 0,3 % PL. Dalším skupinám přidávali testované látky do potravy. Pátá

skupina měla potravu doplněnou o 1 % UL, šestá skupina o 1 % PL a sedmá o kombinaci 1 % UL+1 % PL. Pokus trval čtyři týdny. Myši denně vážili a zaznamenávali jejich příjem potravy a tekutin. Na konci experimentu byly myšim po 12h lačnění odebrány vzorky krve a následně byly usmrceny. Dále zkoumali hmotnost jejich orgánů a bílé tukové tkáně.

Vycházeli z poznatků předchozích studií, podle kterých je konzumace omega-3 nenasycených mastných kyselin, mezi které patří kyselina eikosapentaenová (EPA) a kyselina dokosahexaenová (DHA), spojená s příznivým ovlivněním lipidového metabolismu, s prevencí ischemické choroby srdeční a s redukcí zánětu. Fosfolipidy získané z vnitřností hřebenatky obsahují velké množství těchto nenasycených mastných kyselin. Z předchozích studií taktéž vyplývá, že lipidy získané z řasy *Undaria pinnatifida* mají příznivý vliv na metabolismus lipidů. Fukoxanthin a jeho metabolity se vyznačují antiobezitními účinky.

Po pravidelné aplikaci kapslí s obsahem bioaktivních lipidů došlo k signifikantní redukci tělesné hmotnosti a tukové hmoty. Kombinace UL a PL se prokázala jako velmi účinná, v porovnání s podáváním jednotlivých testovaných látek. Redukce tělesné hmotnosti byla způsobena zvýšením exprese odpřahujících proteinů 1 (UCP1) a UCP1 mRNA. Tyto proteiny stimulují uvolňování energie ve formě tepla. Výsledky naznačují možnost využití této kombinace v léčbě metabolického syndromu a obezity.⁽⁴⁹⁾

Mangiferin snižuje u myši a potkanů koncentraci kyseliny močové v plazmě

Mangiferin je xanthon-C-glykosid obsažený v listech rostliny *Mangifera indica*, (Anacardiaceae). Hypourikemický efekt mangiferinu byl testován u myši s fyziologickou koncentrací kyseliny močové v plazmě a také u myši s hyperurikémií navozenou oxonátem draselným. Mangiferin byl myšim podáván intragastricky. K porovnání účinku byl využit allopurinol a benzbromaron.

Nejdříve byl pokus proveden na myších s normourikémií. Myši byly rozděleny do osmi skupin po deseti jedincích. První kontrolní skupině byl podáván pouze 0,5% roztok karboxymethylcellulosity, další skupiny dostávaly mangiferin v koncentracích 1, 3, 10, 30 a 100 mg/kg rozpuštěný v roztoku karboxymethylcellulosity, sedmá skupina dostávala benzbromaron (6 mg/kg) a osmá allopurinol v koncentraci 1 mg/kg.

Následně testovali myši, u kterých byla hyperurikémie navozena oxonátem draselným. Myši rozdělili do devíti skupin po deseti jedincích. První kontrolní skupina měla hladinu kyseliny močové v normě, druhá skupina byla hyperurikemická a dostávala pouze 0,5% roztok karboxymethylcellulosity, dalším skupinám byl podáván intragastricky mangiferin v koncentracích 0,75, 1,5, 3 a 6 mg/kg, sedmá a osmá skupina dostávala benzbromaron v koncentracích 3 a 6 mg/kg, poslední skupina allopurinol v koncentraci 1 mg/kg. Obě části probíhaly po dobu 5 dnů.

U myší s normourikémií došlo k poklesu kyseliny močové jen v případě allopurinolu a mangiferinu v dávce 100 mg/kg. Hyperurikemickým myším byl mangiferin podáván v koncentracích 0,75 mg/kg, 1,5 mg/kg, 3 mg/kg a 6 mg/kg dvakrát denně po dobu pěti dnů. Byl pozorován signifikantní pokles koncentrace kyseliny močové v plazmě. Nejvýznamněji u skupiny s koncentrací mangiferinu 6 mg/kg. Pokud porovnáme účinek mangiferinu a allopurinolu, u allopurinolu došlo k významnějšímu poklesu. Benzbromaron v koncentraci 6 mg/kg byl stejně účinný jako mangiferin v téže koncentraci. Dále testovali efekt mangiferinu na aktivitu xanthinoxidasy a xanthindehydrogenasy v játrech myší s hyperurikémií. Zjistili, že mangiferin významně snižoval aktivitu xanthindehydrogenasy v dávce 15 a 30 mg/kg, zatímco allopurinol snižoval aktivitu xanthinoxidasy. Také byla testována akutní toxicita mangiferinu. Ukázalo se, že mangiferin byl u myší bezpečný až do dávky 25 g/kg. Pokud další výzkum podpoří tyto výsledky, mohl by být mangiferin využit v léčbě hyperurikémie a dny.⁽⁵⁰⁾

Rhein snižuje hyperurikémii a má nefroprotektivní účinek u myší se zvýšenou koncentrací kyseliny močové v krvi

Tato studie zkoumá účinek rheimu u myší s hyperurikémií. Rhein je aktivní antrachinonová sloučenina izolovaná z oddenku rostliny *Rheum palmatum* (Polygonaceae). Je to rostlina tradičně využívána v čínské medicíně. Myši byly rozděleny do šesti skupin po dvanácti jedincích. První kontrolní skupina měla koncentraci kyseliny močové v normě, u dalších skupin byla hyperurikémie navozena podáváním adeninu a ethambutolu. Druhá kontrolní skupina měla pouze indukovanou hyperurikémii, třetí skupině podávali allopurinol v dávce 10 mg/kg, čtvrté skupině rhein v dávce 75 mg/kg, páté rhein v dávce 150 mg/kg a šesté rhein v dávce 300 mg/kg. Pokus trval 14 dní.

Zjistili, že rhein signifikantně snižoval koncentraci kyseliny močové v krvi. Mechanismem účinku je pravděpodobně inhibice enzymu xanthinoxidasy a zvýšené vylučování kyseliny močové ledvinami. Dále bylo zjištěno, že rhein zlepšoval ledvinové poškození spojené s hyperurikémií. Ke zlepšení docházelo díky snížené produkci prozánětlivých cytokinů – interleukinu 1 β , prostaglandinu E2, tumor nekrotizujícího faktoru α a inhibicí exprese transformujícího růstového faktoru β 1 (TGF- β 1). Tyto výsledky podněcují k dalšímu výzkumu a možnému budoucímu využití rheinu v klinické praxi.⁽⁵¹⁾

Pozitivní efekt odlišných forem silybinu v léčbě metabolického syndromu

Tato studie se zabývá efektem silybinu ve třech odlišných formách na dislipidémii a metabolismus glukózy u potkanů s dědičnou hypertriacylglycerolémií. Silybin je obsahovou látkou rostliny *Silybum marianum* (Asteraceae). Porovnávali účinnost standardizovaného silybinu, mikronizovaného silybinu a silybinu ve formě fytosomu. (Fytosom vzniká chemickou reakcí fosfatidylcholinu s polyfenolem.) Potkany rozdělili do čtyř skupin po sedmi jedincích. První skupina (kontrolní skupina) dostávala standardní laboratorní stravu (ND), druhá skupina ND doplněnou o 0,5 % standardizovaného silybinu, třetí skupina ND+0,5 % mikronizovaného silybinu a čtvrtá skupina ND doplněnou o 0,5 % silybinu ve formě fytosomu. Pokus trval čtyři týdny.

Mezi skupinami nebyly pozorovány signifikantní rozdíly v tělesné váze, ani v hodnotách celkového cholesterolu. Podávání silybinu ve všech formách významně zvyšovalo hladinu HDL cholesterolu a snižovalo hladinu triacylglycerolu v krvi. Silybin ve standardizované formě nejvýznamněji snižoval hladinu triacylglycerolů. Mikronizovaná forma silybinu nejvíce zvyšovala hladinu HDL-cholesterolu a nejvýznamněji redukovala hladinu glukózy a inzulínu.⁽⁵²⁾

4. DISKUSE A ZÁVĚR

Při vypracovávání této rešerše jsem si uvědomila, že existuje nepřeberné množství rostlin, jejichž obsahové látky příznivě působí na zdraví člověka. Většina experimentů zmíněných v této práci probíhala na zvířecích a buněčných modelech. Výzvou pro další výzkum je stanovit terapeutické dávky vhodné pro pacienty. V klinických testech mnohdy odborníci vycházeli z dávkování tradičně využívaných rostlin.

V mnoha studiích se zaměřili na účinky flavonoidů, isoflavonoidů a proanthocyanidinů. Flavonoidy jsou významné pro svoji antioxidační aktivitu. Mají schopnost eliminovat volné kyslíkové radikály a reaktivní formy kyslíku při jejich nadprodukci v organismu. Inhibují některé enzymy účastníce se biochemických pochodů, při nichž vznikají volné radikály. Chelatují železo nebo měď. Působí protizánětlivě, antiagregačně a brání oxidaci lipidů. Některé podporují tvorbu a vylučování žluči, působí také spasmolyticky. Drogy, které obsahují flavonoidy, mají často diuretický efekt. Těchto vlastností se využívá v ovlivnění metabolického syndromu. Flavonoidy našly své uplatnění i v léčbě pacientů s chronickým žilním onemocněním.^(53,54)

Proanthocyanidiny (kondenzované třísloviny) také vykazují antioxidační aktivitu. Zhášejí volné radikály, chelatují přechodné kovy a inhibují prooxidační enzymy. Mají protizánětlivé a protinádorové vlastnosti. Zabraňují peroxidaci lipidů. Působí kardioprotektivně a mohou snižovat krevní tlak. Příznivě ovlivňují také průběh diabetu mellitu 2. typu a působí preventivně proti vývoji inzulinové rezistence a metabolického syndromu.⁽⁵⁵⁾

Isoflavonoidy patří mezi fytoestrogeny. Působením střevní mikroflóry na isoflavonoidy vznikají specifické metabolity, které dle článku od autora T. Migkose a kol. mají pozitivní vliv na antiagregační aktivitu. Metabolity testovali *ex vivo* a *in vitro*. Z výsledků vyplývá, že S-equol, O-desmethylangolensin a 4-ethylfenol se pravděpodobně podílí na účinku isoflavonoidů na kardiovaskulární systém po perorálním podání. Tento efekt nebyl způsoben antioxidační aktivitou, ale přímým působením na agregaci trombocytů.⁽⁵⁶⁾

Při aplikaci antioxidantů je důležité brát v úvahu fakt, že jejich nadměrný přísun může působit naopak prooxidačně, může docházet k jejich ukládání ve tkáních a případně k ovlivnění izoenzymových systémů CYP a metabolismu dalších látek.⁽⁵⁷⁾

Podle MUDr. Hlúbika suplementace antioxidanty nevede k uspokojivé klinické odezvě. Příčin je několik. Po systémovém podání dochází k pomalému nárůstu koncentrace antioxidantů ve tkáních a jejich aktivita při oxidačním stresu není dostatečná. Suplementace jednoho či jen několika antioxidantů narušuje křehkou rovnováhu v systému a může docházet k hromadění některého potenciálně toxického meziproduktu. Za nejracionalnější přístup v prevenci a léčbě kardiovaskulárních onemocnění považuje získávání antioxidantů dostatečnou konzumací ovoce, zeleniny a celozrnných produktů, kde jsou antioxidanty v rovnováze.⁽⁵⁸⁾

Hlohový květ, list, případně i plod se tradičně využíval a stále využívá v terapii chorob kardiovaskulárního systému, hypertenze a srdeční nedostatečnosti. Tyto účinky jsou přisuzovány obsahu flavonoidů. Ve studii, zmíněné v této rešerši, podávali pacientům 1200 mg extraktu (standardizovaného na 2,2 % flavonoidů) z hlohového listu s květem na kilogram rozdělených do dvou denních dávek. V knize *Herbal Medicines* je uvedené dávkování 160-900 mg extraktu (s definovaným množstvím flavonoidů – 3,5-19,8 mg, počítáno na hyperosid a 30-168,7 mg procyanidinů, počítáno na epikatechin) ve dvou až třech denních dávkách. Také je zde zmíněna studie, ve které byla zvolena dávka 160-1800 mg denně. Z těchto dvou literárních zdrojů vyplývá, jak důležité je správné dávkování. Je zde patrna menší odlišnost.⁽⁵⁹⁾

Hypolipidemický účinek květů ibišku súdánského byl prokázán ve studiích na zvířecích modelech i v klinických testech. V experimentu z roku 2009 podávali pacientům s metabolickým syndromem 100 mg extraktu z květů ibišku denně ve formě kapslí po dobu jednoho měsíce. Ve studii, která je zmíněná v této práci, byla dávka větší - 450 mg extraktu z květů ibišku. Dle přehledového článku má rostlina *Hibiscus sabdariffa* nejen antihyperlipidemické, ale také antihypertenzní a hepatoprotektivní účinky. Dále byla prokázána antioxidační aktivita.^(60,61)

Možné je také ovlivnit dislipidémii pomocí fytosterolů (např. β -sitosterol). V této rešerši fytosteroly obsahuje rostlina *Codonopsis lanceolata*. Fytosteroly jsou ve větším množství obsaženy v rostlinných olejích. Fytosterol se po perorálním podání nevstřebává a působí jako kompetitivní inhibitor absorpce cholesterolu z potravy. Nevstřebaný cholesterol se poté vyloučí stolicí. Účinná dávka sitosterolu je podle Lüllmanna 6-8 g před jídlem. Tyto vysoké dávky však mohou působit projímavě a vyvolat potíže v nadbřišku a nauzeu.⁽⁶²⁾

Fytoterapie je také adjuvantní léčbou ke standartní léčbě diabetu mellitu 2. typu. Má podpůrné účinky, komplexně ovlivňuje metabolický syndrom a oddaluje vznik pozdních komplikací diabetu. Může snížit i spotřebu běžně užívaných antidiabetik. Antidiabetická čajová směs (Diabetan) se skládá z plodu fazole bez semene, nati borůvky, nati šalvěje lékařské, nati jestřabiny, nati truskavce, nati pampelišky s kořenem, listu ostružiníku, plodu fenyklu, kořenu lopuchu a kořenu lékořice. Tato čajová směs má potvrzenou účinnost a je registrovaná jako léčivý přípravek. Fazolový plod bez semene obsahuje glykoproteiny s inhibiční aktivitou vůči α -amylase, aminokyseliny, kyselinu askorbovou, cholin a alkaloid trigonelin. Ve studii zmíněné v této rešerši jsou hypoglykemické účinky rostliny *Phaseolus vulgaris* připisovány peptidům a proteinovým hydrolyzátům získaných z plodů fazole. Tyto informace naznačují, že na antidiabetickém účinku se podílí především proteiny a peptidy získané z této rostliny.^(53,63)

Účinky pampelišky byly zatím testované pouze na zvířecích modelech nebo *in vitro*. Výsledky z těchto experimentů naznačují diuretický, protizánětlivý, hypoglykemický a hypolipidemický efekt této rostliny. Zatím není dostatek informací z klinického výzkumu. Tradičně se nať a kořen využívá jako mírné choleretikum, amarum, laxativum a při dyspepsiích. Dávkování v případě kořenu je 2-8 g 3x denně, u listu 4-10 g 3krát denně. *Taraxacum officinale* je také součástí antidiabetické směsi.⁽⁵⁹⁾

Betaglukany jsou známy především jako imunostimulans. Experimenty prokázaly i hypolipidemický efekt. Betaglukany v této rešerši obsahuje houba *Pleurotus sajor-cajus*. Mechanismem účinku je pravděpodobně snížení absorpce cholesterolu tvorbou adhezivní vrstvy vůči intestinální mukóze. Bylo také zjištěno, že betaglukany mohou vázat určitou část žlučových kyselin v lumen střeva. Doporučeno je až 5 g koncentráту betaglukanů z pivovarských kvasnic denně, rozložených ve dvou dávkách.⁽⁶⁴⁾

Zkoumané rostlinné extrakty a obsahové látky vykazovaly různé účinky na testovaných organismech. Zvyšovaly sekreci inzulínu, snižovaly inzulínovou rezistenci, ochraňovaly beta buňky, redukovaly váhu, ovlivňovaly metabolismus tukové tkáně, upravovaly lipidový profil, redukovaly hladinu kyseliny močové, snižovaly krevní tlak a působily antioxidačně a protizánětlivě. Tyto účinky mohou být využity k ovlivnění metabolického syndromu.

K uvedení těchto obsahových látek do praxe, je potřeba nejdříve provést další klinické studie k potvrzení jejich příznivého efektu. Fytoterapie má nejen preventivní a léčebný efekt, ale i pozitivně psychologický, a může dokonce snížit spotřebu užívaných léčiv.

5. ABSTRAKT

Hradecká M.: Přírodní látky vhodné k léčbě metabolického syndromu,

Diplomová práce 2018/2019, Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Katedra farmaceutické botaniky, s. 60.

Výskyt metabolického syndromu celosvětově narůstá u dětí i dospělých. Využití přírodních látek je jednou z možností prevence a léčby metabolického syndromu. Tyto látky mohou působit komplexně nebo ovlivňovat jednotlivé rizikové faktory provázející metabolický syndrom. Vybrané rostliny s těmito účinky jsou začleněny do mé diplomové práce (např. *Allium sativum*, *Crataegus laevigata*, *Hibiscus sabdariffa*, *Persea americana*, *Rosmarinus officinalis*, *Silybum marianum* a *Vaccinium myrtillus*). Zmíněna je také řasa *Undaria pinnatifida* a houba *Pleurotus sajor-caju*. Je nutné provést další klinické studie, kde se potvrdí pozitivní účinek obsahových látek zmíněných rostlin, které by se mohly do budoucna zařadit do seznamu používaných fytofarmak k prevenci, zpomalení či léčbě metabolického syndromu.

Klíčová slova: přírodní látky, metabolický syndrom

6. ABSTRACT

Hradecká M.: Natural compounds applicable for the treatment of metabolic syndrome,
Diploma thesis 2018/2019, Charles University, Faculty of Pharmacy in Hradec Králové,
Department of Pharmaceutical Botany, pp. 60.

Occurrence of metabolic syndrome is increasing worldwide in children and adults. The use of natural compounds is one of possibilities in the prevention and treatment of metabolic syndrome. These compounds may act complexly or affect individual risk factors associated with metabolic syndrome. Selected plants with these effects are incorporated into my diploma thesis (for example *Allium sativum*, *Crataegus laevigata*, *Hibiscus sabdariffa*, *Persea americana*, *Rosmarinus officinalis*, *Silybum marianum* and *Vaccinium myrtillus*). The alga *Undaria pinnatifida* and fungus *Pleurotus sajor-caju* are also mentioned. It is necessary to carry out other clinical studies, where the positive effect of mentioned constituents will be confirmed, which could be added to the list of phytopharmaceuticals used to prevent, slow down or treat the metabolic syndrome in the future.

Keywords: natural compounds, metabolic syndrome

7. SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK

ACC – acetyl-CoA karboxylasa

ACE - angiotensin konvertující enzym

ACE inhibitory - inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu

ACS – acetyl-CoA syntetasa

AGEs - konečné produkty pokročilé glykace

AHA - American Heart Association

AIE – extrakt z *Artemisia iwayomogi*

Akt – protein kinasa B

Akt - proteinkinasa B

ALT - alaninaminotransferasa

AMPK – adenosinmonofostát aktivovaná proteinová kinasa

aP2 (=ALBP, FABP4) – adipocytární protein vázající mastné kyseliny

AST - aspartátaminotransferasa

AT1-blokátory - blokátory receptorů pro angiotenzin II

ATG lipasa – adipocyte triglyceride lipase

BMI - index tělesné hmotnosti

C – katechin

C/EBP- α – (=CCAT) – proteiny vázající zesilovač transkripce

CAT - katalasa

cCL - *Codonopsis lanceolata* kultivovaná

CD36 – destičkový glykoprotein 4

CK – kreatinkinasa

CL – *Codonopsis lanceolata*

CPT-1 - karnitinpalmitoyltransferasa 1

CRP – C-reaktivní protein

DHA - kyselina dokosaheptaenová

EC – epikatechin

ECG – epikatechin gallát

EGC – epigallokatechin

EGCG – epigallokatechin gallát

EPA - kyselina eikosapentaenová

ETC – snadno vařitelné

FABP4 (=aP2) - adipocytární protein vázající mastné kyseliny

FAS – transmembránový protein typu II z rodiny TNF cytokinů

FMD - funkce cévního endotelu

GC - *Garcinia cambogia*

GCG – gallokatechin gallát

GE – extrakt z *Pleurotus sajor-caju*

GLUT4 – glukózový transportér typu 4

GPE – ethanolový extrakt z vinné matoliny

GPx – glutathion peroxidasa

HDL – vysokodenzitní lipoprotein

HFD - potrava s vysokým obsahem lipidů

HFFD – strava s vysokým obsahem lipidů a fruktosy

HPLC - vysokoúčinná kapalinová chromatografie

HSE – extrakt z *Hibiscus sabdariffa*

HSL – hormon-senzitivní lipasa

HTC – těžko vařitelné

IAS - International Atherosclerosis Society

IC₅₀ - hodnota inhibiční koncentrace

ICAM - mezibuněčná adhezivní molekula

IDF - International Diabetes Federation

IKK $\alpha\beta$ – cytoplazmatická kinasa $\alpha\beta$

IL-6 – interleukin 6

INF- α – interferon α

INF- β – interferon β

KME - extrakt z korejského jmelí

LDL – nízkodenzitní lipoprotein

LPL – lipoproteinová lipasa

MAPK - mitogenem aktivovaná proteinkinasa

MAPK - mitogeny aktivovaná protein kinasa

MCP-1 - monocytární chemoatraktivní protein-1

mRNA - messengerová RNA

NAFDL - nealkoholická steatohepatitida

NCEP ATP III - National Program Expert Panel and Adult Treatment Panel III

ND - vyvážená strava

NZS - novozélandský špenát

OFE – ethanolový extrakt z plodu *Schisandra chinensis*

PAI-1 - inhibitor 1 plazminogenového aktivátoru

PB – *Populus balsamifera*

PCSK9 - proproteinkonvertasa subtilisin/kexin 9

PGC-1 α - PPAR- γ koaktivátor 1 α

PL – fosfolipidy získané z vnitřností hřebenatky

PPAR- α - receptory aktivované proliferátory peroxizomů α

PPAR- γ - receptory aktivované proliferátory peroxizomů γ

ppm - parts per million

PTP1B - protein tyrosinfosfatasa 1B

RE – rozmarýnový extrakt

SGE – extrakt ze *Salvia miltiorrhiza* a *Gardenia jasminoides*

SOD – superoxid dismutasa

SREBP- 1c – protein vázající sterolový regulační element 1

STT – škrobový toleranční test

TC – celkový cholesterol

TG – triacylglycerol

TGF- β 1 - transformující růstový faktor β 1

TK – krevní tlak

TNF- α – tumor nekrotizující faktor α

t-PA - tkáňový plazminogenový aktivátor

UCP1 - odpřahující protein 1

UL – lipidy z řasy *Undaria pinnatifida*

VCAM - cévní buněčná adhezivní molekula

VLDL - velmi nízkodenzitní lipoprotein

VM - *Vaccinium myrtillus*

wCL - *Codonopsis lanceolata* rostoucí planě

WHO - Světová zdravotnická organizace

8. POUŽITÁ LITERATURA

- 1) Karen I., Souček M., Rosolová H., Sucharda P., Svačina Š., Vrablík M., Moravčíková D.: *Metabolický syndrom: Doporučené diagnostické a terapeutické postupy pro všeobecné praktické lékaře*, Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP, Praha 2014: 3-12.
- 2) Svačina Š., Souček M., Šmahelová A., Češka R.: *Metabolický syndrom: Nové postupy*, Grada Publishing, Praha 2011: 11-69.
- 3) Cicero A. F. G., Colletti A: *Role of phytochemicals in the management of metabolic syndrome*, Phytomedicine 2016, 23(11):1134-1144.
- 4) Graf B. L., Raskin I., Cefalu W. T., Ribnicky D. M.: *Plant-derived therapeutics for the treatment of metabolic syndrome*, Current Opinion in Investigational Drugs 2010, 11(10): 1107–1115.
- 5) Jahodář L.: *Farmakobotanika, semenné rostliny*, Nakladatelství Karolinum, Praha 2006: 9-26.
- 6) Svobodová Š., Topolčan O.: Metabolický syndrom, predikce a prevence, Interní medicína 2012, 14(11): 412-414.
- 7) Marinov Z., Pastucha D.: *Komplexní metabolické změny u obézních dětí*, Pediatria pre prax 2012, 13(2): 76-80.
- 8) Svačina Š.: *Obezitologie a teorie metabolického syndromu*, Triton, Praha 2013: 182-264.
- 9) Nolan P. B., Carrick-Ranson G., Stinear J. W., Reading S. A., Dalleck L. C.: Prevalence of metabolic syndrome and metabolic syndrome components in young adults: A pooled analysis, Preventive Medicine Reports 2017, 7: 211–215.
- 10) Rosolová H.: *Metabolický syndrom*, Remedia 2006, roč. 16, č. 2: 130-132.
- 11) Zeman M., Žák A.: *Metabolický syndrom: patofyziologie a možnosti léčby*, Postgraduální medicína 2003, roč. 5, č. 4: 361-366.
- 12) Hamouz Z., Karen I., Rosolová H. (Eds): *Metabolický syndrom: Pro praktické lékaře*, Postgraduální medicína 2007, roč. 9, č. 8, příloha: 6-66.
- 13) Rochlani Y., Pothineni N. V., Kovelamudi S., Mehta J. L.: *Metabolic syndrome: pathophysiology, management, and modulation by natural compounds*, Therapeutic Advances in Cardiovascular Disease 2017, 11(8): 215-225.

- 14) Prázný M., Škrha J., Šoupal J., Škrha J. jr: *Glykemická variabilita a mikrovaskulární komplikace diabetu*, Časopis lékařů českých 2017, 156: 308-313.
- 15) Karen I., Filipovský J.: *Arteriální hypertenze: Doporučené diagnostické a terapeutické postupy pro všeobecné praktické lékaře*, Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP, Praha 2014: 2-21.
- 16) Češka R. a kol.: *Cholesterol a ateroskleróza, léčba dyslipidemií*, Triton, Praha 2005: 129-210.
- 17) Češka R., Herber O., Vrablík M., Brát J.: *Dislipidémie: Doporučené diagnostické a terapeutické postupy pro všeobecné praktické lékaře*, Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP, Praha 2017: 3-10.
- 18) Češka R.: *Hyperlipoproteinemie a (nejen) ateroskleróza: střípky z historie i současnosti*, Časopis lékařů českých 2017, 156: 303-307.
- 19) Svačina Š., Fried M., Býma S., Matoulek M.: *Obezita: Doporučené diagnostické a terapeutické postupy pro všeobecné praktické lékaře*, Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP, Praha 2018: 3-14.
- 20) Sucharda P.: *Postavení farmakoterapie v současné péči o obezitu*, Časopis lékařů českých 2017, 156: 319-322.
- 21) Choi Y., Yanagawa Y., Kim S., Whang W. K., Park T.: *Artemisia iwayomogi extract attenuates high-fat diet-induced obesity by decreasing the expression of genes associated with adipogenesis in mice*, Evidence-based complementary and alternative medicine 2013, článek ID 915953, 11 stránek.
- 22) Yang X. R., Wat E., Wang Y. P., Ko C. H., Koon C. M., Siu W. S., Gao S., Cheung D. W. S., Lau C. B. S., Ye C. X., Leung P. C.: *Effect of dietary cocoa tea (Camellia ptilophylla) supplementation on high-fat diet-induced obesity, hepatic steatosis, and hyperlipidemia in mice*, Evidence-based complementary and alternative medicine 2013, článek ID 783860, 11 stránek.
- 23) Wang S. Y., Yang C. W., Liao J. W., Zhen W. W., Chu F. H., Chang S. T.: *Essential oil from leaves of Cinnamomum osmophloeum acts as a xanthine oxidase inhibitor and reduces the serum uric acid levels in oxonate-induced mice*, Phytomedicine 2008, 15: 940–945.

- 24) Choi H. K., Won E. K., Jang Y. P., Choung S. Y.: *Antiobesity effect of Codonopsis lanceolata in high-calorie/high-fat-Diet-induced obese rats*, Evidence-based complementary and alternative medicine 2013, článek ID 210297, 9 stránek.
- 25) Walker A. F., Marakis G., Simpson E., Hope J. L., Robinson P. A., Hassanein M., Simpson H. C.: *Hypotensive effects of hawthorn for patients with diabetes taking prescription drugs: a randomised controlled trial*, British Journal of General Practice 2006, 56(527): 437-443.
- 26) Kwon E.-Y., Kim S. Y., Choi M.-S.: *Luteolin-enriched artichoke leaf extract alleviates the metabolic syndrome in mice with high-fat diet-induced obesity*, Nutrients 2018, 10(8): 979.
- 27) Kim K. Y., Lee H. N., Kim Y. J., Park T.: *Garcinia cambogia extract ameliorates visceral adiposity in C57BL/6J mice fed on a high-fat diet*, Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry 2008, 72(7): 1772-1780.
- 28) Chang H. C., Peng C. H., Yeh D. M., Kao E. S., Wang C. J.: *Hibiscus sabdariffa extract inhibits obesity and fat accumulation, and improves liver steatosis in humans*, Food and Function 2014, 5: 734-739.
- 29) Tian J., Tao R., Zhang X., Liu Q., He Y., Su Y., Ji T., Ye F.: *Effect of Hypericum perforatum L. extract on insulin resistance and lipid metabolic disorder in high-fat-diet induced obese mice*, Phytotherapy research 2015, 29(1): 86-92.
- 30) Lee J., Chae K., Ha J., Park B. Y., Lee H. S., Jeong S., Kim M. Y., Yoon M.: *Regulation of obesity and lipid disorders by herbal extracts from Morus alba, Melissa officinalis, and Artemisia capillaris in high-fat diet-induced obese mice*, Journal of Ethnopharmacology 2008;115(2):263-270.
- 31) Park E.-Y., Kim H.-J., Kim Y.-K., Park S.-U., Choi J.-E., Cha J.-Y., Jun H.-S.: *Increase in insulin secretion induced by Panax ginseng berry extracts contributes to the amelioration of hyperglycemia in streptozotocin-induced diabetic mice*, Journal of Ginseng Research 2012, 36(2):153-160.
- 32) Kanagasabapathy G., Malek S. N. A., Mahmood A. A., Chua K. H., Vikineswary S., Kuppusamy U. R.: *Beta-glucan-rich extract from Pleurotus sajor-caju (Fr.) Singer prevents obesity and oxidative stress in C57BL/6J mice fed on a high-fat diet*, Evidence-based complementary and alternative medicine 2013, článek ID 185259, 10 stránek.

- 33) Harbilas D., Vallerand D., Brault A., Saleem A., Arnason J. T., Musallam L., Haddad P. S.: *Populus balsamifera* extract and its active component salicortin reduce obesity and attenuate insulin resistance in a diet-induced obese mouse model, Evidence-based complementary and alternative medicine 2013, článek ID 172537, 13 stránek.
- 34) Zhao Y., Sedighi R., Wang P., Chen H., Zhu Y., Sang S.: *Carnosic acid as a major bioactive component in rosemary extract ameliorates high-fat-diet-induced obesity and metabolic syndrome in mice*, Journal of Agricultural and Food Chemistry 2015, 63(19): 4843-4852.
- 35) Tan Y., Lao W., Xiao L., Wang Z., Xiao W., Kamal M. A., Seale J. P., Qu X.: *Managing the combination of nonalcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome with Chinese herbal extracts in high-fat-diet fed rats*, Evidence-based complementary and alternative medicine 2013, článek ID 306738, 10 stránek.
- 36) García-Carrasco B., Fernandez-Dacosta R., Dávalos A., Ordovás J. M., Rodríguez-Casado A.: *In vitro hypolipidemic and antioxidant effects of leaf and root extracts of Taraxacum officinale*, Medical Sciences 2015, 3(2): 38–54.
- 37) Lee Y.-S., Kim S.-H., Yuk H. J., Lee G.-J., Kim D.-S.: *Tetragonia tetragonoides (Pall.) Kuntze (New Zealand spinach) prevents obesity and hyperuricemia in high-fat diet-induced obese mice*, Nutrients 2018, 10: 1087.
- 38) Jung H. Y., Kim Y. H., Kim I. B., Jeong J. S., Lee J. H., Do M. S., Jung S. P., Kim K. S., Kim K. T., Kim J. B.: *The Korean mistletoe (Viscum album coloratum) extract has an antiobesity effect and protects against hepatic steatosis in mice with high-fat diet-induced obesity*, Evidence-based complementary and alternative medicine 2013, článek ID 168207, 9 stránek.
- 39) Cho S. J., Jung U. J., Park H. J., Kim H. J., Park Y. B., Kim S. R., Choi M. S.: *Combined ethanol extract of grape pomace and omija fruit ameliorates adipogenesis, hepatic steatosis, and inflammation in diet-induced obese mice*, Evidence-based complementary and alternative medicine 2013, článek ID 212139, 11 stránek.
- 40) Ashraf R., Khan R. A., Ashraf I., Qureshi A. A.: *Effects of Allium sativum (Garlic) on systolic and diastolic blood pressure in patients with essential hypertension*, Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences 2013, 26(5): 859-863.

- 41) Park E., Edirisinghe I., Burton-Freeman B.: *Avocado fruit on postprandial markers of cardio-metabolic risk: A randomized controlled dose response trial in overweight and obese men and women*, *Nutrients* 2018, 10(9): 1287.
- 42) Valencia-Mejía E., Batista K. A., Fernández J. J. A., Fernandes K. F.: *Antihyperglycemic and hypoglycemic activity of naturally occurring peptides and protein hydrolysates from easy-to-cook and hard-to-cook beans (Phaseolus vulgaris L.)*, *Food Research International* 2019, 121: 238–246.
- 43) Asgary S., RafieianKopaei M., Sahebkar A., Shamsia F., Goli-malekabadi N.: *Anti-hyperglycemic and anti-hyperlipidemic effects of Vaccinium myrtillus fruit in experimentally induced diabetes (antidiabetic effect of Vaccinium myrtillus fruit)*, *Journal of the Science of food and Agriculture* 2016, 96(3): 764-768.
- 44) Heyman L., Axling U., Blanco N., Sterner O., Holm C., Berger K.: *Evaluation of beneficial metabolic effects of berries in high-fat fed C57BL/6J mice*, *Journal of Nutrition and Metabolism* 2014, článek ID 403041, 12 stránek.
- 45) Ko J.-H., Nam D., Um J.-Y., Jung S. H., Ahn K. S.: *Bergamottin inhibits adipogenesis in 3T3-L1 cells and weight regulation in diet-induced obese mice*, *The American Journal of Chinese Medicine* 2018, 46(3): 601–615.
- 46) Wang O., Liu J., Cheng Q., Guo X., Wang Y., Zhao L., Zhou F., Ji B.: *Effects of ferulic acid and γ -oryzanol on high-fat and high-fructose diet-induced metabolic syndrome in rats*, *PLOS one* 2015, 10(2): 1-14.
- 47) Zhang J., Zhao L., Cheng Q., Ji B., Yang M., Sanidad K. Z., Wang C., Zhou F.: *Structurally different flavonoid subclasses attenuate high-fat and high-fructose diet induced metabolic syndrome in rat*, *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 2018, 66 (46), 12412-12420.
- 48) Balasuriya B. W. N., Rupasinghe H. P. V.: *Plant flavonoids as angiotensin converting enzyme inhibitors in regulation of hypertension*, *Functional Foods in Health and Disease* 2011, 1(5):172-188.
- 49) Okada T., Mizuno Y., Sibayama S., Hosokawa M., Miyashita K.: *Antiobesity effects of Undaria lipid capsules prepared with Scallop phospholipids*, *Journal of Food Science* 2011, 76(1): H1-H6.
- 50) Niu Y., Lu W., Gao L., Lin H., Liu X., Li L.: *Reducing effect of mangiferin on serum uric acid levels in mice*, *Pharmaceutical Biology* 2012, 50(9): 1177-1182.

- 51) Meng Z., Yan Y., Tang Z., Guo C., Li N., Huang W., Ding G., Wang Z., Xiao W., Yang Z.: *Anti-hyperuricemic and nephroprotective effects of rhein in hyperuricemic mice*, *Planta Medica* 2015, 81: 279–285.
- 52) Poruba M., Matušková Z., Kazdová L., Oliyarnyk O., Malínská H., Tozzi di Angelo I., Večeřa R.: *Positive effects of different drug forms of silybin in the treatment of metabolic syndrome*, *Physiological Research* 2015, 64 (Supl. 4): 507-512.
- 53) Spilková J., Martin J., Siatka T., Tůmová L., Kašparová M.: *Farmakognozie*, Nakladatelství Karolinum, Praha 2016: 71-103.
- 54) Rutar P.: *Pestrý účinek přírodních flavonoidů*, *Medicína pro praxi* 2018, 15(2): 85–86.
- 55) Kolečkář V., Řeháková Z., Brojerová E., Kuča K., Jun D., Macáková K., Opletal L., Drašar P., Jahodář L., Chlebek J., Cahlíková L.: *Proanthocyanidiny a jejich antioxidační aktivita*, *Chemické listy* 2012, 106: 113-121.
- 56) Migkos T., Applová L., Horký P., Tvrdý V., Karlíčková J., Macáková K., Hrubša M., Catapano M. C., Tomanek M., Pour M., Mladěnka P.: *The influence of microbial isoflavonoid specific metabolites on platelets and transition metals iron and copper*, *Phytomedicine* 2019, 62: 152974.
- 57) Opletal L., Chlebek J., Macáková K., Benešová N., Hošťálková A., Cahlíková L.: *Antioxidanty a degenerativní onemocnění*, *Praktické lékařství* 2013, 9(3): 135–138.
- 58) Hlúbik P., Střítecká H., Fajfrová J.: *Antioxidanty v klinické praxi*, *Interní medicína* 2006; 2: 79–81.
- 59) Pharmaceutical Press Editorial (Author): *Herbal Medicines 4th Edition*, ISBN: 978-0857110350: 234-237, 401-406.
- 60) Gurrola-Díaz C. M., García-López P. M., Sánchez-Enríquez S., Troyo-Sanromán R., Andrade-González I., Gómez-Leyva J. F.: *Effects of Hibiscus sabdariffa extract powder and preventive treatment (diet) on the lipid profiles of patients with metabolic syndrome (MeSy)*, *Phytomedicine* 2010, 17: 500–505.
- 61) Mahadevan N., Shivali, Kamboj P.: *Hibiscus sabdariffa Linn. - an overview*, *Natural Product Radiance* 2009, 8(1): 77-83.
- 62) Lüllmann H., Mohr K., Wehling M.: *Farmakologie a toxikologie*, Grada Publishing, Praha 2002: 235.
- 63) Koupý D., Rudá-Kučerová J.: *Účinnost fytoterapie v léčbě diabetes mellitus 2. typu*, *Interní medicína pro praxi* 2015, 17(5): 240-242.

- 64) Opletal L.: *Přírodní látky a jejich biologická aktivita, svazek 1, Nutraceutika: Primární metabolity a látky obsažené ve strukturovaných biologických systémech*, Nakladatelství Karolinum, Praha 2010: 190-193.